Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2016-29

Fluméthrine

(also available in English)

Le 30 septembre 2016

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2016-29F (publication imprimée)
H113-9/2016-29F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2016

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant la fluméthrine 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que la fluméthrine? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 4
Mesures de réduction des risques 5
Prochaines étapes 5
Autres renseignements 6
Évaluation scientifique 7
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 7
1.1 Description de la matière active 7
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale 7
1.3 Mode d'emploi 9
1.4 Mode d'action 9
2.0 Méthodes d'analyse 9
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active 9
2.2 Méthode d'analyse de la préparation 9
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 9
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 10
3.1 Sommaire toxicologique 10
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 17
3.2 Dose aiguë de référence 18
3.3 Dose journalière admissible 18
3.4 Évaluation des risques professionnels et résidentiels 19
3.4.1 Critères d'effet toxicologique 19
3.4.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes 20
3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes 22
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments 22
3.5.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale et animale 22
3.5.2 Évaluation des risques alimentaires 22
3.5.3 Limites maximales de résidus 23
4.0 Effets sur l'environnement 23
4.1 Bandelettes pesticides pour les abeilles 23
5.0 Valeur 24
5.1 Utilisations appuyées 25
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 25
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 25
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 25

7.0 Résumé 26
7.1 Santé et sécurité humaines 26
7.2 Risque environnemental 27
7.3 Valeur 27
8.0 Projet de décision d'homologation 27
Liste des abréviations 29
Annexe I Tableaux et figures 31
Tableau 1 Analyse des résidus 31
Tableau 2 Profil de toxicité des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol 31
Tableau 3 Profil de toxicité du produit technique fluméthrine et du métabolite acide fluméthrine 32
Tableau 4 Critères d'effet toxicologiques pour l'évaluation des risques de la fluméthrine pour la santé 49
Tableau 5 Résumé intégré de la chimie des résidus dans les aliments 50
Tableau 6 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments – Études sur la métabolisation et évaluation des risques 51
Tableau 7 Allégations relatives à l'utilisation, proposées par le demandeur et acceptées (pour l'étiquette) 52
Annexe II Renseignements supplémentaires concernant les limites maximales de résidus : situation internationale et répercussions commerciales 53
Tableau 1 Comparaison entre les LMR canadiennes, les seuils de tolérance américains et les LMR du Codex 53
Références 55

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la fluméthrine

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation de l'herbicide technique fluméthrine (Flumethrin Technical Insecticide) et des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol (Bayvarol Beehive Pest Control Strip), contenant la matière active de qualité technique fluméthrine, pour la suppression des acariens varroa dans les ruches d'abeilles domestiques.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a une valeur et ne présente pas de risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que la section Évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur de l'herbicide technique fluméthrine et des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables liés à l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Ces conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (p. ex., les enfants) et des organismes présents dans l'environnement (p. ex., ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de l'insecticide fluméthrine et des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements fournis à la section Aperçu», veuillez consulter la section Évaluation scientifique du présent document.

Qu'est-ce que la fluméthrine?

La fluméthrine est un pyréthrinoïde qui supprime les acariens. La préparation commerciale, Bayvarol Beehive Pest Control Strip (bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol), sous forme de bandelettes de plastique imprégnées de fluméthrine, est conçue pour tuer les acariens varroa dans les ruches d'abeilles domestiques.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la fluméthrine peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol, contenant de la fluméthrine, aient un effet sur votre santé lorsque vous les utilisez conformément au mode d'emploi.

Une personne peut être exposée à la fluméthrine par l'alimentation ou par la manipulation et l'application des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol. Lorsqu'on évalue les risques pour la santé, on doit prendre en considération deux facteurs importants : les doses n'ayant aucun effet sur la santé et les doses auxquelles les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées pour l'évaluation des risques sont établies de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (p. ex., les enfants et les femmes qui allaitent). Les seules utilisations jugées acceptables pour l'homologation sont celles pour lesquelles les niveaux d'exposition prévus sont bien inférieurs à ceux ne causant aucun effet d'après les essais réalisés sur des animaux.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique et permettent de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets sur la santé constatés chez les animaux sont apparus à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent encore davantage)

---

[3] « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

[4] « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits pesticides sont utilisés conformément au mode d'emploi.

Les essais effectués sur des animaux de laboratoire ont révélé que la matière active de qualité technique fluméthrine présentait une toxicité aiguë élevée par la voie d'exposition orale, une toxicité aiguë légère par exposition cutanée et une toxicité aiguë modérée par inhalation. Par conséquent, les mots indicateurs « ATTENTION – POISON » doivent figurer sur l'étiquette du produit. La fluméthrine causait une irritation minime des yeux, elle était non irritante pour la peau et elle n'avait pas provoqué de réaction allergique cutanée.

Les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol ne présentent pas de toxicité aiguë par les voies d'exposition orale et cutanée, et ne devraient pas présenter de risque par inhalation. Elles ne sont pas jugées irritantes pour les yeux et pour la peau et elles n'ont pas provoqué de réaction allergique cutanée. Par conséquent, aucune étiquette indiquant un danger aigu n'est requise pour cette préparation commerciale.

Les titulaires ont fourni des résultats d'essais de toxicité à court et à long terme (durée de vie) sur les animaux, ainsi que des renseignements provenant de la littérature scientifique publiée, qui ont été évalués afin de déterminer dans quelle mesure la fluméthrine peut causer une foule d'effets toxicologiques (neurotoxicité, immunotoxicité, toxicité chronique, cancer, toxicité pour la reproduction et le développement), ainsi que divers autres effets. Les critères d'effet les plus sensibles utilisés pour l'évaluation des risques étaient une activité moindre et une réduction du poids à la naissance, ainsi que la croissance entravée des jeunes animaux. La possibilité d'une sensibilité accrue des jeunes exposés à la fluméthrine est préoccupante. L'évaluation des risques confère une protection contre les effets énoncés ci-dessus et contre tout autre effet potentiel en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Résidus dans les aliments

Les risques associés à la consommation d'aliments et d'eau potable ne sont pas préoccupants.

Les estimations de la consommation aiguë et chronique par les aliments pour la population générale et tous les sous-groupes de la population ne sont pas préoccupantes pour la santé.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire des aliments qui contiennent des résidus de pesticide en concentrations supérieures à la LMR. Les LMR pour les pesticides sont fixées, aux fins de la *Loi sur les aliments et drogues*, par l'évaluation des données scientifiques requises en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant des résidus de pesticide en concentration inférieure à la LMR établie ne posent pas de risque inacceptable pour la santé.

Les essais sur les résidus réalisés en Allemagne et au Royaume-Uni, avec la fluméthrine dans des ruches, sont jugés acceptables. Les LMR pour cette matière active figurent dans la section Évaluation scientifique du présent projet de décision d'homologation.

Risques professionnels liés à la manipulation des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants pour la santé lorsque les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol sont utilisées conformément au mode d'emploi sur l'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.

Les apiculteurs qui mettent en place les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol et qui les en retirent des ruches peuvent entrer en contact cutané direct avec les résidus. Par conséquent, l'étiquette précise que toute personne qui manipule les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol doit porter une chemise à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques (p. ex., gants en nitrile jetables), des chaussettes et des chaussures. On ne doit pas porter de gants d'apiculteur en cuir lorsque l'on manipule ce produit. Compte tenu de ces mises en garde, du profil d'emploi et de la durée d'exposition des préposés à la manipulation et des travailleurs, les risques pour ces personnes ne sont pas préoccupants.

L'exposition des non-utilisateurs est jugée négligeable, car on ne s'attend pas à ce qu'ils manipulent les bandelettes. Par conséquent, les risques sanitaires liés à l'exposition occasionnelle ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque la fluméthrine pénètre dans l'environnement?

La fluméthrine est utilisée dans la préparation des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol pour la suppression des acariens varroa sur les abeilles domestiques. Comme la préparation commerciale sera utilisée dans les ruches, le risque pour les organismes non ciblés est jugé négligeable lorsque le produit est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Par conséquent, il est peu probable que la fluméthrine pénètre dans l'environnement.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol?

Les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol ont de la valeur, car elles suppriment de 95 à 100 % des acariens varroa, le plus important parasite des ruches, et elles offrent aux utilisateurs une nouvelle matière active pour lutter contre ce parasite.

Les acariens varroa constituent l'organisme nuisible parasite le plus important des ruches, ce qui a des répercussions économiques graves sur l'industrie apicole canadienne. Des infestations importantes d'acariens varroa dans une colonie de ruches peuvent causer la perte des colonies infestées. Les acariens varroa sont une importante cause de perte de colonie de ruches au Canada.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On trouve dans le mode d'emploi des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. L'application de ces mesures est obligatoire en vertu de la loi.

Voici les principales mesures proposées qui devraient figurer sur l'étiquette de l'emballage des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol afin de réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Les apiculteurs peuvent être exposés aux résidus par contact cutané direct lorsqu'ils placent et enlèvent les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol. Par conséquent, le mode d'emploi précise que toute personne qui manipule les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol doit porter l'équipement de protection individuelle requis. On ne doit pas porter de gants d'apiculteur en cuir lorsque l'on manipule ce produit.

Environnement

Des mises en garde standard concernant l'élimination des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol ont été ajoutées pour les étiquettes de ce produit, afin qu'il n'y ait aucun rejet du produit dans l'environnement dû aux produits et aux emballages contenus dans les déchets.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision définitive au sujet de l'homologation de l'insecticide technique fluméthrine et des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du document. Veuillez prendre note que, pour respecter les obligations du Canada en matière de commerce international, l'ARLA mènera aussi une consultation à l'échelle internationale sur les limites maximales de résidus proposées par envoi d'un avis à l'Organisation mondiale du commerce. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui

la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

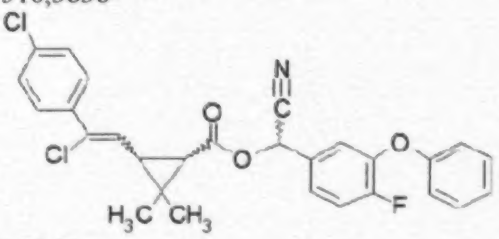
Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation de l'insecticide technique fluméthrine et des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Fluméthrine

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active	Fluméthrine
Fonction	Insecticide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	(1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*SR*)-(*EZ*)-3-(β,4-dichlorostyryl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate de (*RS*)-α-cyano-4-fluoro-3-phénoxybenzyle ou (1*RS*)-*cis-trans*-(*EZ*)-3-(β,4-dichlorostyryl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate de (*RS*)-α-cyano-4-fluoro-3-phénoxybenzyle
2. Chemical Abstracts Service	3-[2-chloro-2-(4-chlorophényl)éthényl]-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate de cyano(4-fluoro-3-phénoxyphényl)méthyle
Numéro CAS	69770-45-2
Formule moléculaire	$C_{28}H_{22}Cl_2FNO_3$
Masse moléculaire	510,3836
Formule développée	
Pureté de la matière active	96,2 %

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale

Produit technique – Insecticide technique fluméthrine

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Ambre, solide
Odeur	Aucune odeur distinctive
Plage de fusion	156,4 °C
Point ou plage d'ébullition	> 250 °C
Masse volumique (à 20 °C)	1,383 g/cm^3

Propriété	Résultat
Pression de vapeur à 20 °C	$< 2{,}442 \times 10^{-5}$ Pa à 24,8 °C
Spectre d'absorption ultraviolet (UV)-visible	λ_{max} = 268 nm, valeur indépendante du pH
Solubilité dans l'eau à 31 °C	Eau = 0,067 mg/L pH 4 = 0,046 mg/L pH 7 = 0,47 mg/L pH 9 = 0,33 mg/L
Solubilité dans certains solvants organiques à 21 °C (g/100 ml)	Solvant — Solubilité (g/L) Acétone — 199 Acétonitrile — > 200 Dichlorométhane — > 200 Diméthylsulfoxyde — 44 Éthanol — 44 Acétate d'éthyle — > 200 Hexanes — 22 Toluène — > 200
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (K_{oe})	log K_{oe} = 7,52
Constante de dissociation (pK_a)	Aucune dissociation
Stabilité (température, métaux)	Stable en présence du fer, de l'acétate de fer, de l'aluminium et de l'acétate d'aluminium aux températures ambiante et élevée.

Préparation commerciale – Bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol

Propriété	Bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol
Couleur	Blanc laiteux
Odeur	Inodore
État physique	Solide
Type de formulation	Produit imprégné
Garantie	Fluméthrine à raison de 3,5 mg par bandelette
Description du contenant	Sachet en papier d'aluminium (emballage primaire), dans une caisse en carton (emballage secondaire)
Masse volumique	0,900 à 0,930 g/cm
pH en dispersion aqueuse à 1 %	s.o.; insoluble dans l'eau
Potentiel oxydant ou réducteur	N'est pas un agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant plus de 60 mois à la température ambiante
Caractéristiques de corrosion	Ne devrait pas être corrosif dans son emballage commercial
Explosibilité	Non explosif

1.3 Mode d'emploi

Les bandelettes sont suspendues dans les interstices entre les nids d'abeilles, dans la zone centrale d'élevage du couvain de telle sorte qu'elles peuvent être occupées par les abeilles des deux côtés. On utilise normalement quatre bandelettes pour les colonies développées. Pour les noyaux et les jeunes colonies et les essaims nouvellement recueillis, on utilise deux bandelettes. Dans le cas des grandes colonies qui occupent plusieurs chambres de couvain, on utilise quatre bandelettes par chambre, qui sont réparties dans l'espace central occupé par les abeilles dans chaque chambre de couvain. Pour une suppression plus efficace, l'utilisation des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol est recommandée à la fin de l'été, après la récolte du miel. On ne doit pas utiliser les bandelettes pendant les périodes où la miellée est à son maximum. On doit laisser les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol dans les colonies pour au plus six semaines, puis les retirer.

1.4 Mode d'action

La fluméthrine est un insecticide pyréthrinoïde qui affecte le système nerveux des acariens, provoquant la paralysie et la mort. La fluméthrine est un insecticide du groupe 3A. Les insecticides pyréthrinoïdes retardent ou empêchent l'inactivation des canaux sodiques, ce qui empêche la transmission des signaux nerveux, et finit par tuer la cellule. La fluméthrine est un acaricide qui est actif par ingestion et par contact. Les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol consistent en bandelettes de plastique imprégnées de fluméthrine, qui sont placées dans les ruches et sont utilisées comme ectoparasiticide pour tuer les acariens varroa. La fluméthrine est transférée aux abeilles domestiques par contact direct lorsqu'elles se déplacent dans la ruche, marchent sur les bandelettes et s'y frottent.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

La méthode fournie pour l'analyse de la matière active dans la préparation a été validée et elle est jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

2.2 Méthode d'analyse de la préparation

Les méthodes présentées pour l'analyse de la matière active dans les formulations ont été validées et jugées acceptables comme méthodes d'analyse aux fins de l'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection en ultraviolet (CPLHP; méthode RA 654/93) a été mise au point aux fins d'obtention des données, et la méthode a été validée de manière adéquate, d'après les taux de récupération simultanée dans le miel à la limite de quantification (LQ). Une méthode par chromatographie en phase liquide à haute performance, couplée à un spectromètre de masse en tandem (CPLHP-SM/SM; méthode 01462 dans une matrice de miel) a été mise au point aux fins d'application de la loi, et la méthode répond aux exigences concernant la spécificité, l'exactitude et la précision à la LQ de

la méthode. Des taux de récupération acceptables (70-120 %) ont été obtenus dans le miel à des concentrations enrichies de 3 ppb, 6 ppb et 30 ppb. L'extractibilité des résidus de fluméthrine dans le miel a été démontrée avec succès. Les méthodes d'analyse des résidus sont présentées au tableau 1 de l'annexe I.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

La fluméthrine est un insecticide pyréthrinoïde de synthèse qui est classé comme un pyréthrinoïde de type II à cause de la présence d'un groupe α-cyano. Les pyréthrinoïdes de synthèse causent des effets neurotoxiques principalement en se liant aux canaux sodiques dépendants de la tension situés dans les neurones, ce qui retarde la fermeture de ces canaux et provoque la dépolarisation des neurones. Ces perturbations entraînent une modification du potentiel d'action menant soit à une activité répétitive (pyréthrinoïdes de type I), soit au blocage de la conduction nerveuse (pyréthrinoïdes de type II). Les pyréthrinoïdes de type II, comme la fluméthrine, induisent habituellement le « syndrome CS » (choréo-athétose et salivation), qui est caractérisé par une choréo-athétose (mouvements involontaires excessifs se transformant progressivement en contorsion sinueuse), la salivation, la sédation, la dyspnée, les crises cloniques et les tremblements. L'altération de l'activité motrice et du réflexe de sursaut acoustique est aussi caractéristique de l'intoxication aux pyréthrinoïdes de type II.

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques sur la fluméthrine. Cette base de données comprend toutes les études toxicologiques actuellement requises aux fins de l'évaluation des risques. Ces études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. La qualité scientifique des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser la majorité des effets toxiques pouvant résulter de l'exposition à la fluméthrine. La fluméthrine a quatre sites de stéréo-isomérie (trois carbones chiraux et un côté d'un isomérisme géométrique), ce qui donne 16 isomères. La fluméthrine de qualité technique consiste en plus de 90 % d'isomères trans-Z1 et trans-Z2, dans un ratio d'environ 60/40 d'isomère trans-Z1 sur l'isomère trans-Z2. La majeure partie des études toxicologiques ont été réalisées avec une matière d'essai dont le ratio isomérique est jugé représentatif de celui qui est proposé aux fins d'homologation. Certaines études toxicologiques ont été réalisées avec un régime alimentaire d'essai consistant en un mélange d'environ 45 % de fluméthrine avec un excipient de silice; dans ces cas, les doses ont été ajustées pour tenir compte de la concentration de fluméthrine dans le régime alimentaire d'essai.

L'absorption, la répartition, la métabolisation et l'excrétion de la fluméthrine, uniformément marquée au ^{14}C sur le cycle chlorophényl, ont été étudiées chez le rat après l'administration d'une dose unique ou de doses faibles répétées par voie orale, d'une dose unique élevée par voie orale ou d'une dose unique faible par voie intraduodénale. L'absorption, la répartition et l'excrétion de la fluméthrine, uniformément marquée au ^{14}C sur le cycle fluorophényl, ont également été examinées chez le rat après l'administration de doses uniques faibles par les voies orale, intraveineuse ou intraduodénale, ainsi que d'une dose unique élevée par voie orale. Pour les deux positions ainsi radiomarquées, la radioactivité administrée était incomplètement

absorbée par la lumière intestinale du rat, le taux d'absorption étant estimé à 50 à 75 % de la dose administrée par voie orale. Une étude publiée de toxicocinétique chez le lapin a démontré une absorption lente et incomplète de la fluméthrine après l'administration d'une dose unique par voie orale.

Chez le rat, l'élimination de la radioactivité se produisait lentement, et principalement par les matières fécales. La demi-vie d'élimination de la radioactivité dans le plasma allait de 130 à 160 heures. Dans le cas de la dose répétée par voie orale, l'excrétion de la radioactivité diminuait avec chaque dose successive, ce qui indiquait une accumulation de radioactivité dans les tissus.

Sept jours après l'administration de doses uniques ou répétées de fluméthrine marquée sur le cycle chlorophényl, jusqu'à 20 % de la dose administrée était restée dans les tissus. Les concentrations les plus élevées de radioactivité pour tous les régimes de dosage ont été trouvées dans le plasma, les poumons, les érythrocytes, le cœur, la peau, le foie, les reins, les testicules, l'utérus et l'ovaire. Les matières grasses contenaient également des concentrations relativement élevées de résidus après l'administration de doses élevées uniques ou de doses faibles multiples par voie orale. Dix jours après l'administration d'une dose élevée unique de fluméthrine par voie orale radiomarquée sur le cycle fluorophényl, moins de 1 % de la dose administrée était encore présente dans les tissus, les concentrations les plus élevées ayant été trouvées dans le gras périrénal, la peau et le nerf sciatique. Une analyse autoradiographique du corps entier a également été réalisée chez les rats ayant reçu des doses élevées uniques de fluméthrine par voie orale. Vingt-quatre heures après l'administration d'une dose de fluméthrine radiomarquée sur le cycle chlorophényl, la radioactivité était encore présente dans les reins, le foie, le contenu du tractus gastrointestinal, le sang, la moelle osseuse, les tissus fibreux, la glande pinéale (épiphyse) et la glande pituitaire (hypophyse). Quarante-huit heures après l'administration d'une dose de fluméthrine radiomarquée sur le cycle fluorophényl, la paroi de l'estomac, le contenu du petit et du grand intestin et le gras brun étaient les seuls tissus présentant une intensité autoradiographique élevée.

La métabolisation de la fluméthrine radiomarquée sur le cycle chlorophényl chez le rat était limitée, car une partie importante de la radioactivité excrétée a été identifiée comme de la fluméthrine non modifiée. Le seul métabolite identifié était l'acide fluméthrinique, qui est formé après le clivage de la liaison ester. La métabolisation de la fluméthrine radiomarquée sur le cycle fluorophényl n'a pas été examinée.

Les résultats de l'analyse du plasma dans l'étude de toxicité pour la reproduction par gavage chez le rat ont démontré que les concentrations de fluméthrine dans le plasma étaient plus élevées chez les mâles que chez les femelles, et ils indiquaient que la saturation de l'absorption se produit aux doses comprises entre 2 et 3 mg/kg p.c./j.

Dans une étude spéciale dans laquelle on avait administré à des rats de la fluméthrine par injection intrapéritonéale pendant six jours, on a observé une réduction de la teneur en protéine cytochrome P450, de l'activité de la c-réductase de la NADPH-cytochrome, de l'activité de l'hydroxylase de l'aniline, de l'activité de la N-déméthylase de l'aminopyrine et de l'activité de l'UDP-GT. Cette réponse est typique des pyréthrinoïdes de type II, car les pyréthrinoïdes de

type II qui contiennent un groupe α-cyano tendent à inhiber les enzymes métabolisant les médicaments hépatiques, tandis que les pyréthrinoïdes de type I qui ne contiennent pas ce groupe peuvent induire ces enzymes.

Dans les essais de toxicité aiguë par voie orale chez le rat, l'isomère trans-Z1 de la fluméthrine présentait une toxicité modérée, tandis que l'isomère trans-Z2 était hautement toxique. Chez des rats soumis à un essai avec un mélange d'isomère trans-Z1 et d'isomère trans-Z2 à un ratio d'environ 60/40, respectivement, on a constaté que le mélange était hautement toxique par voie orale, légèrement toxique par voie cutanée et modérément toxique par inhalation. Ce mélange présentait une irritation minime pour les yeux, était non irritant pour la peau des lapins et ne causait aucune sensibilisation cutanée chez les cobayes, selon la méthode de maximalisation. Dans une étude complémentaire, on a constaté une diminution de la fréquence respiratoire chez les souris et les rats ayant été exposés à la fluméthrine par inhalation pendant une heure.

Les signes cliniques de toxicité après une exposition aiguë à la fluméthrine par voie orale, par voie cutanée et par inhalation étaient compatibles avec les effets associés aux pyréthrinoïdes de type II, et comprenaient la salivation, l'horripilation, la diminution de l'activité, une posture voûtée, une démarche spasmodique, des mouvements saccadés, des tremblements du corps, et une sensibilité accrue au son et au toucher.

Dans des essais de toxicité aiguë, la préparation commerciale, en l'occurrence les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol, a présenté une faible toxicité aiguë chez les rats exposés par voie orale et par voie cutanée. Compte tenu de la faible pression de vapeur de la fluméthrine, qui est imprégnée dans un substrat en plastique sous forme de bandelette pesticide, on estime que la préparation commerciale ne présente pas de danger aigu par inhalation. De plus, les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol ne sont pas jugées dangereuses en termes d'irritation oculaire ou cutanée ou de sensibilisation cutanée, vu la conception du produit ainsi que les caractéristiques de danger de la matière active.

Après l'exposition par le régime alimentaire à court terme à la fluméthrine, des signes cliniques de toxicité ont été observés chez le rat et/ou la souris, notamment l'horripilation, la démarche altérée, la mobilité réduite, les tremblements, la salivation, le larmoiement et/ou une respiration laborieuse. On a également constaté la mortalité chez la souris et le rat, ainsi que des lésions cérébrales manifestement visibles (l'étude indiquait : « les gyri et les sulci étaient remplis ») chez les rats qui étaient morts. Il est particulièrement intéressant de noter qu'après l'administration de doses répétées à court et à long terme par le régime alimentaire, des effets ont été constatés sur la peau des rats, des souris et des chiens. Les lésions cutanées étaient graves, se manifestant dans certaines études sous forme de plaies, de blessures, de décoloration, d'encroûtement, d'ulcères, d'inflammation et/ou de peau manquante. Dans plusieurs études, les lésions étaient suffisamment graves pour rendre les animaux moribonds ou causer leur mort. La dose causant des effets cutanés et la mortalité dans les études à long terme chez le rat et la souris était assez prononcée. Les lésions cutanées causaient parfois des effets secondaires comme la plasmacytose des ganglions lymphatiques et une hématopoïèse extramédullaire, une réaction compensatoire à la perte de sang attribuable à des blessures de la peau. Il est possible que ces lésions aient résulté d'un toilettage accru, ainsi que de morsures et de grattage de la peau à la suite d'une paresthésie. Cette réaction peut avoir été causée par des effets locaux sur les terminaisons nerveuses dans les

zones du corps qui ont été en contact avec la nourriture traitée. Cependant, les études toxicocinétiques ont révélé que la peau des rats contenait des concentrations relativement élevées de radioactivité provenant de la fluméthrine, entre sept et dix jours après l'administration d'une dose unique par gavage. Des plaies cutanées ont également été observées chez les mères dans des études de toxicité par gavage pour le développement, chez le rat et le lapin. De plus, les chiens qui présentaient des lésions cutanées sur les surfaces du corps (p. ex., le dos) étaient moins susceptibles d'entrer en contact direct avec la nourriture traitée, qui était administrée sous forme d'une pâtée. On a aussi constaté chez les chiens traités une sensibilité accrue lorsqu'on les soulevait par la peau du cou. Par conséquent, on ne peut exclure la possibilité que les lésions cutanées aient été causées par un toilettage accru, ainsi que par les morsures et le grattage de la peau en raison de la paresthésie développée à la suite d'une absorption systémique de la fluméthrine par l'intermédiaire du tractus gastrointestinal et sa répartition subséquente vers la peau.

Après une exposition répétée par voie cutanée à la fluméthrine pendant 14, 28 ou 90 jours, des signes cliniques de toxicité ont été observés chez le rat sous les formes suivantes : anomalies de la démarche (y compris : steppage, démarche rehaussée et/ou non coordonnée), mobilité réduite, salivation, flancs creux, dos voûtés et/ou respiration laborieuse. On a également constaté une réduction du poids corporel dans les trois études par voie cutanée. Les autres effets observés après 90 jours d'exposition par voie cutanée comprenaient : atrophie du thymus, réduction du glycogène dans le foie, plasmacytose des ganglions lymphatiques mandibulaires, et modifications de la chimie clinique (augmentation du cholestérol et des triglycérides; diminution du glucose, de la bilirubine et de la créatinine). À l'opposé des effets cutanés prononcés constatés dans les études à doses répétées par le régime alimentaire, seuls des effets cutanés légers, sous forme de rougissement de la peau, ont été observés dans les études de toxicité cutanée de 28 jours et de 90 jours chez le rat, et seulement à des doses élevées.

Les effets observés dans une étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat comprenaient des signes cliniques indicateurs d'une toxicité due aux pyréthrinoïdes, notamment la salivation et une mobilité réduite, ainsi que la réduction des niveaux de cholestérol, de triglycérides et de protéines. La réduction de la fréquence respiratoire dans l'étude complémentaire chez le rat et la souris, après une exposition par inhalation d'une heure, a également été constatée dans l'étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat. Les symptômes respiratoires comme la bradypnée et la respiration laborieuse ont également été observés. Tout comme dans l'étude spéciale dans laquelle on avait administré à des rats de la fluméthrine par injection intrapéritonéale pendant six jours, on a également observé une réduction de la teneur en cytochrome P450 et de l'activité de la N-déméthylase, dans l'étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat.

On a relevé des preuves dans la base de données qui suggèrent que la toxicité augmente avec la durée de l'administration de la dose de fluméthrine. La mortalité a été observée chez des souris après l'administration à long terme de doses à des concentrations inférieures à celles qui avaient provoqué la mortalité dans les études à court terme. Les souris présentaient également des signes de néphropathie, de minéralisation et d'hyperplasie glandulaire de l'estomac seulement après l'administration de doses à long terme. Chez les rats, la vacuolisation du cortex surrénal et la dégénérescence des fibres musculaires et des fibres nerveuses ont été observées seulement après une exposition chronique.

Dans des études par le régime alimentaire à long terme réalisées avec la fluméthrine, aucun signe d'oncogénicité n'a été observé chez le rat ou la souris. De plus, on n'a observé aucun signe de génotoxicité lorsque la fluméthrine était testée dans une batterie d'études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*. Dans une étude complémentaire réalisée avec de la fluméthrine de pureté inférieure, des aberrations chromosomiques et des micronoyaux ont été observés chez la souris. Dans l'ensemble, la fluméthrine n'est pas jugée génotoxique.

Dans les études par le régime alimentaire à court et à long terme chez le rat, avec la fluméthrine, la taille des organes reproducteurs avait diminué, particulièrement chez les mâles. Le poids de l'ovaire avait également diminué chez les rates seulement après l'administration d'une dose à court terme, les vésicules séminales avaient réduit de taille après l'administration de la dose à court et à long terme, et l'atrophie des testicules, de l'épididyme et de la prostate a été constatée après l'administration d'une dose chronique.

Dans deux études de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat, on avait utilisé des doses comparables de fluméthrine. Dans une étude, la fluméthrine avait été administrée par le régime alimentaire, et dans l'autre par gavage (voie orale). Dans l'étude par le régime alimentaire, aucun effet associé au traitement n'a été observé sur les paramètres de la reproduction qui ont été examinés. Dans l'étude par gavage, on n'a constaté aucun effet sur la capacité de concevoir ou de porter des descendants jusqu'à la mise bas; cependant, on a constaté une diminution du poids à la naissance. Les effets sur les descendants qui ont été notés dans l'étude par le régime alimentaire comprenaient une posture resserrée ou voûtée, des pattes raides maintenues dans la position caudale, un thorax en carène et une réduction du poids corporel. Dans l'étude par le régime alimentaire, les descendants étaient froids au toucher et sifflaient fréquemment. Dans l'étude par gavage, les descendants présentaient une réduction du poids corporel, une apparence émaciée et l'absence de lait dans l'estomac pendant la période postnatale. On a également observé une augmentation de la distance anogénitale chez les mâles. Les effets sur le poids à la naissance et le corps des descendants observés dans l'étude par le régime alimentaire se produisaient également en l'absence de toxicité maternelle. À la dose maximale, une augmentation de la mortalité des petits a été constatée chez les deux générations, dans les deux études. Les petits étaient morts entre les jours postnataux 0 et 4 dans les deux études, tandis que dans l'étude par le régime alimentaire, les petits ont continué à mourir pendant toute la période de lactation. Dans l'étude par le régime alimentaire, l'augmentation de la mortalité des petits s'est produite à une dose à laquelle les effets chez les mères étaient limités à des plaies cutanées chez les femelles des deux générations P et à la réduction de la consommation alimentaire chez les femelles de la génération F1. Dans l'étude par gavage, l'augmentation de la mortalité des petits s'est produite à une dose à laquelle les effets chez les mères comprenaient une perte de fourrure et la diminution du poids corporel pendant la lactation chez les femelles de la génération P, et une diminution du poids corporel avant l'accouplement, pendant la gestation et pendant la lactation chez les femelles de la génération F1. Si l'on tient compte de l'ensemble de la base de données toxicologiques, le critère d'effet le plus grave (augmentation de la mortalité des petits) observé dans les études pour la reproduction se produit, en général, à une dose qui provoque la toxicité chez les animaux adultes. Les résultats d'une étude spéciale du transfert par la lactation ont confirmé que les ratons étaient exposés à la fluméthrine par l'intermédiaire du lait des mères qui avaient reçu de la fluméthrine par gavage.

Des études de toxicité pour le développement ont été réalisées avec la fluméthrine chez le rat et le lapin. Chez le rat, les mères présentaient des signes de salivation et de diminution de la prise de poids corporel, tandis que les fœtus présentaient une réduction du poids corporel et une augmentation du nombre de cas d'ossification différée de plusieurs os. En outre, on a constaté une augmentation du nombre de fœtus présentant des malformations, ainsi qu'une légère augmentation du nombre de fœtus présentant une microphtalmie. Par conséquent, chez le rat, un critère d'effet grave (malformations) a été observé en présence de toxicité maternelle. Chez le lapin, l'augmentation du nombre de cas de membres enflés chez les mères et de sternèbres fusionnées chez les fœtus était apparente. L'augmentation du nombre de cas de membres enflés chez les mères a été jugée équivoque, en raison du faible nombre de cas (deux mères), et le nombre accru de sternèbres fusionnées chez les fœtus était également jugé équivoque, compte tenu de la faible réponse à la dose et des plages de contrôle historiques. À la dose maximale, la perte de poids corporel et les plaies cutanées ont été observées chez les mères, et l'ossification différée a été observée chez les fœtus. On a également observé des avortements et une augmentation des résorptions à la dose maximale dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin.

La possibilité que la fluméthrine produise des effets neurotoxiques a été étudiée chez le rat après l'administration de doses aiguës et répétées par gavage, ainsi que dans une étude de neurotoxicité pour le développement par gavage. Après l'administration d'une dose unique de fluméthrine, on a observé la réduction de l'activité motrice et locomotrice, et aux doses plus élevées, on a également observé des taches, une posture anormale, la salivation, une diminution de l'excitation, une réduction de la température corporelle et le larmoiement. On a également observé des taches et une réduction de l'activité motrice et locomotrice après l'administration de doses répétées, ainsi qu'une réduction du poids corporel, une réduction du poids du cerveau et une ataxie. Dans l'étude de neurotoxicité pour le développement, les descendants présentaient une réduction du poids corporel à la même dose qui avait causé une diminution du poids corporel chez les mères. Une légère augmentation de l'activité motrice et locomotrice a été observée chez les descendants au début de la période postnatale seulement. Aucun autre effet sur les critères d'effet neurocomportementaux dus au traitement n'a été examiné.

Les études publiées dans la littérature indiquent que des facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, en particulier la maturation liée à l'âge des processus métaboliques essentiels, peuvent accroître la sensibilité des jeunes à la toxicité des pyréthrinoïdes. La maturation des systèmes enzymatiques (en particulier les carboxyestérase et le cytochrome P-450) permettant de contrer les effets toxiques des pyréthrinoïdes est incomplète chez les jeunes animaux. Par conséquent, les concentrations de pyréthrinoïdes dans les tissus ciblés (p. ex., le cerveau) peuvent être plus élevées chez les jeunes que chez les adultes ayant reçu la même dose. En règle générale, la neurotoxicité des pyréthrinoïdes est associée à des concentrations maximales du composé et à des schémas d'administration par gavage donnant lieu à des doses internes plus élevées que celles découlant de l'administration par le régime alimentaire. On considère que l'intervalle de temps avant d'atteindre l'effet maximal est court pour les pyréthrinoïdes. De plus, l'étude de la neurotoxicité pour le développement n'est pas conçue pour tenir compte de la fenêtre temporelle pendant laquelle l'effet de la substance est maximal, et il se peut donc qu'elle manque le maximum de toxicité des pyréthrinoïdes. L'étude de neurotoxicité pour le développement actuellement disponible pour la fluméthrine est donc de valeur limitée

pour ce qui est des résidus préoccupants pour les jeunes. Une étude comparative de la neurotoxicité par voie orale chez des ratons allaités, de jeunes rats sevrés et des rats adultes auxquels on administrerait la substance par gavage, en tenant compte du temps pour atteindre l'effet maximal, pourrait résoudre cette incertitude. L'ARLA sait qu'un consortium formé de titulaires d'homologation de pyréthrinoïdes rassemble actuellement des données afin d'aider à résoudre les questions liées à la sensibilité différente des animaux jeunes à la neurotoxicité des pyréthrinoïdes, par rapport aux animaux adultes. L'ARLA examinera ces données lorsque les études seront disponibles. En attendant une telle étude, l'incertitude en question est traduite dans la base de données sous la forme d'un facteur d'incertitude.

Dans une étude d'immunotoxicité de 28 jours chez le rat dans laquelle la fluméthrine avait été administrée par le régime alimentaire, on a constaté des signes de dérèglement de la réponse immunologique sous forme de réduction du nombre de cellules de la rate, ainsi qu'une activité accrue de l'immunoglobine A et de l'immunoglobine M, ainsi que de l'activité des cellules formatrices de plaques. On a relevé dans la base de données d'autres indications de perturbations du système immunitaire, notamment l'atrophie du thymus dans l'étude de toxicité cutanée de 90 jours chez le rat, une diminution du poids de la rate et du thymus dans une étude de toxicité par inhalation de 28 jours chez le rat, ainsi que l'amenuisement des lymphocytes dans la rate, dans une étude par le régime alimentaire de 90 jours chez la souris.

Dans plusieurs études, les mâles semblaient plus sensibles que les femelles à la toxicité causée par la fluméthrine. Par exemple, les souris mâles présentaient une mortalité et une réduction du poids corporel à des doses plus faibles que les souris femelles dans l'étude par le régime alimentaire à long terme, et la diminution de l'activité motrice et du poids corporel se manifestait à des doses plus faibles chez les mâles que chez les femelles dans l'étude de neurotoxicité de 90 jours. Ces résultats sont corroborés par l'observation de concentrations de fluméthrine plus élevées dans le plasma chez les rats mâles par rapport aux rates, dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations par gavage.

L'acide fluméthrinique, le principal métabolite identifié chez le rat et le bétail, présentait une toxicité aiguë modérée par voie orale et par inhalation chez le rat, et une toxicité aiguë faible par voie cutanée chez le rat. Chez le lapin, il n'a causé qu'une irritation oculaire minime et aucune irritation cutanée. L'acide fluméthrinique a donné des résultats négatifs dans l'essai de mutation inverse bactérienne de la souche TA98 de *Salmonella typhimurium*. Dans l'étude de 28 jours dans laquelle les rats avaient reçu une alimentation traitée à l'acide fluméthrinique, aucun effet nocif n'a été constaté à la dose maximale d'essai. Il ressort de ces résultats que l'acide fluméthrinique, le métabolite de la fluméthrine, ne présente pas une toxicité supérieure à celle de son composé parent, la fluméthrine.

Les résultats des études toxicologiques réalisées sur les animaux de laboratoire avec la fluméthrine, l'acide fluméthrinique et la préparation commerciale associée sont résumés aux tableaux 2 et 3 de l'annexe I, et les critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés au tableau 4 de l'annexe I.

Rapports d'incident

Au 24 juin 2016, des rapports d'incident mettant en cause 228 animaux domestiques et huit personnes, ainsi que la matière active fluméthrine, avaient été présentés à l'ARLA. Dans tous ces incidents, on avait utilisé des colliers contre les tiques et les puces, contenant la matière active fluméthrine à raison de 4,5 % et de l'imidaclopride à 10 %, sur des animaux aux États-Unis, et ne sont pas directement pertinents pour le mode d'emploi prévu, à savoir l'utilisation de bandelettes pesticides dans les ruches. Bien que les incidents concernant les humains comportaient l'exposition cutanée à un produit imprégné avec la fluméthrine, ce qui pourrait être considéré comme une situation semblable à celle pouvant se produire lors de l'application des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol, la bandelette pesticide pour ruche contient une concentration beaucoup plus faible de fluméthrine (0,05 %), et les personnes qui appliquent ces bandelettes doivent porter des gants résistant aux produits chimiques lorsqu'elles manipulent les bandelettes, ce qui réduit la probabilité d'exposition.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour évaluer les risques liés à la présence possible de résidus dans les aliments ou de résidus issus des produits utilisés à proximité des résidences ou des écoles, ou à l'intérieur de celles-ci, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de dix au seuil d'effet pour tenir compte de l'intégralité des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que du risque de toxicité prénatale et postnatale. Il se peut qu'un facteur différent soit établi en se fondant sur des données scientifiques fiables.

La base de données toxicologiques contient toutes les études requises sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants, notamment des études de la toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, ainsi qu'une étude de toxicité sur la reproduction chez le rat. Une étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat est également disponible pour la fluméthrine.

En ce qui concerne les préoccupations relatives à l'évaluation des risques pour les nourrissons et les enfants, on n'a relevé aucune preuve suggérant une sensibilité accrue des jeunes dans l'étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat, car les effets chez les descendants (diminution du poids corporel et augmentation de l'activité) se produisaient également en présence de toxicité maternelle (diminution de la prise de poids corporel). Dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin, la toxicité pour le développement (augmentation apparente du nombre de fœtus présentant une variante des sternèbres fusionnées) a été observée en présence de toxicité maternelle (augmentation apparente du nombre de membres enflés). Dans l'étude de toxicité pour le développement chez le rat, un critère d'effet grave (malformations) a été observé en présence de toxicité maternelle (salivation et diminution de la prise de poids corporel). Dans l'étude de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire, on a constaté des signes cliniques de toxicité et une réduction du poids corporel chez les descendants à une dose qui provoquait la toxicité parentale (lésions cutanées). Dans l'étude de toxicité pour la reproduction par gavage, la diminution du poids à la naissance et du poids corporel des descendants a été observée en l'absence de toxicité maternelle. Cependant, le niveau préoccupant est faible à l'égard de ces résultats en raison de la nature du critère d'effet. Une augmentation de la mortalité des petits (un critère d'effet grave) a été constatée dans les études de toxicité pour la

reproduction par le régime alimentaire et par gavage à une dose qui provoquait la toxicité chez les animaux adultes.

Chez les jeunes animaux, les systèmes enzymatiques qui détoxifient les pyréthrinoïdes n'ont pas atteint leur pleine maturité; les jeunes peuvent donc être plus sensibles à la toxicité que les adultes parce qu'ils sont exposés à des concentrations cérébrales plus grandes, pendant une période plus longue que les adultes. En l'absence d'une étude comparative de la neurotoxicité par voie orale, il n'existe pas actuellement d'évaluation adéquate de la sensibilité des jeunes à la fluméthrine, et une incertitude résiduelle demeure quant à la sensibilité des jeunes à de possibles effets neurotoxiques. Cette préoccupation a été traduite par l'emploi d'un facteur d'incertitude de 3 lors de l'évaluation des risques. Puisque ces préoccupations ont été prises en compte par l'application d'un facteur d'incertitude, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1. Les critères d'effet et les facteurs sélectionnés pour l'évaluation des risques offrent des marges adéquates concernant les effets chez les jeunes animaux mentionnés ci-dessus.

3.2 Dose aiguë de référence

Pour estimer le risque aigu par le régime alimentaire, on a sélectionné étude de neurotoxicité aiguë par voie orale réalisée chez des rats adultes avec une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 0,5 mg/kg p.c.. À la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 1 mg/kg p.c., on a observé chez les mâles une diminution de l'activité motrice et locomotrice. Ces effets ont été produits par une seule exposition, et ils conviennent donc pour l'évaluation des risques aigus. Les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Un facteur d'incertitude de 3, associé à la base de données, a été appliqué afin de tenir compte de l'incertitude résiduelle concernant la sensibilité potentielle des jeunes. Par conséquent, le facteur prévu par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été ramené à 1, comme nous l'expliquons à la section sur la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Le facteur global d'évaluation (FG) d'évaluation est donc égal à 300.

La dose aiguë de référence (DARf) est calculée comme suit :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{0{,}5 \text{ mg/kg p.c.}}{300} = 0{,}002 \text{ mg/kg p.c.}$$

Cette DARf offre une marge de 1 000 pour la DSENO pour les malformations observées chez les fœtus de rat dans l'étude de toxicité pour le développement.

3.3 Dose journalière admissible

Pour estimer le risque dû à l'exposition répétée par le régime alimentaire, les résultats combinés des études de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire et par gavage sur deux générations chez le rat ont été pris en compte, et la DSENO pour les descendants et la reproduction de 0,5 mg/kg p.c./j a été sélectionnée. À la DMENO de 1 mg/kg p.c./j, la diminution du poids à la naissance et la croissance entravée des descendants ont été observées.

La DSENO sélectionnée était la DSENO la plus faible dans la base de données et on a jugé qu'elle assurait une protection appropriée pour toutes les populations. Les facteurs d'incertitude usuels de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Un facteur d'incertitude de 3, associé à la base de données, a été appliqué afin de tenir compte de l'incertitude résiduelle concernant la sensibilité potentielle des jeunes. Le facteur prévu par la Loi sur les produits antiparasitaires a été ramené à 1, comme nous l'expliquons à la section sur la caractérisation des risques selon la Loi sur les produits antiparasitaires. Le FG est donc de 300.

La dose journalière admissible (DJA) est calculée comme suit :

$$DJA = \frac{DSENO}{FG} = \frac{0{,}5 \text{ mg/kg p.c./j}}{300} = 0{,}002 \text{ mg/kg p.c./j}$$

Cette DJA assure une marge de 1 000 pour la DSENO pour les malformations observées chez les fœtus du rat dans l'étude de toxicité pour le développement, ainsi qu'une marge de 500 pour la DSENO pour la mort des petits dans l'étude de toxicité pour la reproduction par gavage chez le rat.

Évaluation du risque de cancer

Comme il n'y a aucun signe de cancérogénicité, il n'y a pas lieu de mener une évaluation du risque de cancer.

3.4 Évaluation des risques professionnels et résidentiels

L'exposition professionnelle des apiculteurs aux bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol est jugée de courte durée et se fait surtout par voie cutanée.

3.4.1 Critères d'effet toxicologique

Exposition à court terme par voie cutanée

Pour l'évaluation des risques associés à une exposition cutanée à court terme, la DSENO de 0,5 mg/kg p.c./j provenant des résultats combinés de deux études de toxicité pour la reproduction sur deux générations a été sélectionnée. À la DMENO de 1 mg/kg p.c./j, la diminution du poids à la naissance et la croissance entravée des descendants ont été observées. La DSENO sélectionnée était la DSENO la plus faible dans la base de données et on a jugé qu'elle assurait une protection pour toutes les populations. La marge d'exposition cible est de 300, ce qui comprend les facteurs d'incertitude habituels, soit 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur d'incertitude de 3 appliqué pour tenir compte des préoccupations relatives à la possibilité d'une sensibilité accrue chez les jeunes.

3.4.1.1 Absorption cutanée

Aucune étude d'absorption cutanée n'a été présentée pour la fluméthrine, et aucune n'a été trouvée dans la littérature. Par conséquent, les propriétés physiques et chimiques, les

observations des études de toxicité de la fluméthrine et la comparaison avec d'autres pyréthrinoïdes de structure semblable, pour lesquels des données d'absorption cutanée sont disponibles, ont été prises en compte dans une approche basée sur le poids de la preuve, afin de réduire l'absorption cutanée de fluméthrine par rapport à sa valeur par défaut de 100 %.

D'après les propriétés physiques et chimiques de la fluméthrine (composé de grandes dimensions, fortement hydrophobe, sous forme de solide), la fluméthrine présente un profil de substance chimique ayant un faible potentiel d'absorption cutanée. D'autres pyréthrinoïdes ayant une structure semblable et des propriétés physiques et chimiques semblables à celles de la fluméthrine présentent des valeurs d'absorption cutanée dans la plage de 2 à 17 %, d'après des données *in vivo*. Les observations générales découlant des études de toxicologie par voie cutanée et par voie orale indiquent que la fluméthrine est absorbée, mais que l'absorption cutanée est faible.

En utilisant le poids de la preuve pour les propriétés physiques et chimiques, les études de toxicité de la fluméthrine par voie cutanée et par voie orale, ainsi que la comparaison avec d'autres composés pyréthrinoïdes de structure semblable, une diminution de la valeur de l'absorption cutanée de 100 % à 50 % est corroborée.

3.4.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

3.4.2.1 Exposition des préposés à l'application et évaluation des risques

Les apiculteurs peuvent être exposés aux bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol lorsqu'ils les placent dans des ruches. Les estimations de l'exposition cutanée ont été obtenues à partir d'une étude d'exposition des travailleurs à la substance chimique en question, dans laquelle on avait observé la disposition des bandelettes dans la ruche. Les estimations de l'exposition étaient basées sur le port, par les personnes préposées à l'application, d'une chemise à manches longues, d'un pantalon long et de gants résistant aux produits chimiques.

L'exposition des travailleurs qui manipulent les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol devrait être de courte durée, et se produire surtout par la voie cutanée. On a estimé l'exposition cutanée en multipliant la quantité de matière active par bandelette par le nombre de bandelettes manipulées par jour. Les expositions ont été normalisées en mg/kg p.c. par jour et en fonction d'un adulte ayant un poids corporel de 80 kg.

Les estimations de l'exposition ont été comparées aux critères d'effet toxicologique (DSENO) afin d'obtenir la marge d'exposition (ME). La ME cible est de 300 pour l'exposition par voie cutanée.

Étude de dosimétrie passive avec les bandelettes pesticides pour abeilles

Cette étude a été conçue pour calculer les résidus transférables lorsque les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol imprégnées de fluméthrine sont suspendues dans les ruches. Il s'agit ici d'une étude de substitution réalisée dans un laboratoire dans lequel on a suspendu des bandelettes dans une ruche non utilisée. Les résidus transférables ont été prélevés sur les gants de coton portés par-dessus des gants en nitrile par les travailleurs qui manipulaient les bandelettes.

L'utilisation de bandelettes imprégnées à raison de 3,6 mg de fluméthrine/bandelette, suspendues dans une ruche non utilisée, est pertinente pour l'utilisation proposée.

L'application des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol dans une ruche non utilisée a été réalisée en quatre groupes (1, 10, 30 ou 50 jeux de 4 bandelettes, comportant un double chacun). Les gants en coton portés par les personnes qui avaient appliqué les bandelettes ont été analysés pour déterminer les résidus de fluméthrine afin d'évaluer si plusieurs applications donneraient lieu à une augmentation des résidus de fluméthrine, et si l'accumulation de résidus sur les gants serait saturée après la manipulation de plusieurs bandelettes. Les gants ont été analysés par CPLHP/SM. La limite de quantification était de 1 µg de fluméthrine par gant.

Le transfert de résidus de fluméthrine sur les mains des travailleurs, qui suspendent des bandelettes en polyéthylène imprégnées de fluméthrine dans des ruches, est jugé faible (moyenne de 12,4 µg/paire de gants (écart-type = 3,0), pour des travailleurs ayant manipulé 200 bandelettes une à la suite de l'autre), par rapport à la quantité totale de fluméthrine manipulée (750 mg). Aucune limite majeure n'a été relevée dans cette étude; cependant, parmi les limitations mineures relevées, mentionnons des procédures incomplètes de contrôle de la qualité, l'étude n'avait pas été réalisée dans des conditions d'utilisation sur le terrain, et on avait manipulé un faible nombre de bandelettes pendant l'étude.

L'étude est jugée acceptable (en général, elle répond aux exigences OPPTS 875.1600, 875.2400 concernant les données et à la directive « Testing and Assessment No. 9 (1997) » de l'OCDE) pour quantifier les quantités de résidus de fluméthrine transférables des bandelettes imprégnées aux mains des travailleurs qui suspendent les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol dans les ruches. Les estimations de l'exposition et des risques associés à la manipulation des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol sont présentées dans le tableau 3.4.2.1.

Tableau 3.4.2.1. Résidus de fluméthrine sur les gants à la suite de la manipulation des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol

Scénario	Exposition unitaire cutanée (mains) (µg/paire de gants)	Exposition [a] (mg/kg p.c./j)	ME [b]
200 bandelettes (50 emballages dans l'étude)	12,4	0,0000775	6 452
2 000 bandelettes (nombre maximal prévu de bandelettes utilisées par jour)	12,4 x 10 = 124	0,000775	645

[a] Exposition (mg/kg p.c./j) = Exposition unitaire cutanée × absorption cutanée (50 %) × 0,001 mg/µg / poids corporel (80 kg)

[b] ME = DSENO/exposition; ME cible = 300

où : DSENO : 0,5 mg/kg p.c./j

Exposition = $\text{Exposition}_{\text{cutanée}}$ (mg/kg p.c./j)

Les risques associés à une exposition cutanée ne sont pas préoccupants pour les apiculteurs qui portent l'équipement de protection individuelle requis lorsqu'ils manipulent les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol. On ne doit pas porter de gants d'apiculteur en cuir lorsque l'on manipule ce produit.

3.4.2.2 Exposition postapplication et évaluation des risques pour les travailleurs qui manipulent les bandelettes pesticides pour abeilles

Il est possible que les apiculteurs qui retirent des ruches traitées les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol et les éliminent soient exposés à la fluméthrine. Compte tenu de la nature des activités réalisées, la principale voie d'exposition pour les apiculteurs qui enlèvent et éliminent les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol serait par voie cutanée. L'exposition serait de courte durée.

On n'a présenté aucune donnée sur l'exposition qui aurait permis de quantifier la quantité de matière active disponible pouvant être transférée depuis la surface des bandelettes pendant leur enlèvement d'une ruche. Le retrait et l'élimination des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol devraient constituer une opération similaire à la mise en place des bandelettes dans les ruches.

Lors de l'enlèvement des bandelettes, 42 jours (6 semaines) après leur mise en place, la quantité de fluméthrine devrait avoir diminué, en raison de l'amenuisement lent et continu de la fluméthrine présente sur les bandelettes. L'exposition devrait être inférieure à ce qu'elle était lors de la mise en place des bandelettes dans les ruches. Par conséquent, l'exposition postapplication ne devrait pas être supérieure à l'exposition due à la mise en place des bandelettes dans les ruches.

3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes

Aucune exposition en milieu résidentiel ne devrait avoir lieu. L'exposition des non-utilisateurs par la voie cutanée est jugée négligeable, car les bandelettes imprégnées sont manipulées uniquement par les apiculteurs, la matière active est rejetée en faibles concentrations et la fluméthrine n'est pas volatile.

3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

3.5.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale et animale

Aux fins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi, les résidus dans les produits du miel sont définis comme étant la fluméthrine. Les méthodes d'analyse aux fins de la collecte de données et de l'application de la loi sont valides pour quantifier les résidus de fluméthrine dans le miel. On a déterminé que les résidus de fluméthrine sont stables pendant 9 mois dans le miel lorsqu'il est entreposé à la température ambiante (20 à 25 °C). Les essais au champ dans des ruches, réalisés en Allemagne et au Royaume-Uni à l'aide d'une préparation commerciale contenant de la fluméthrine et réalisés à la dose approuvée, sont suffisants pour étayer la limite maximale de résidus (LMR) proposée pour le miel.

3.5.2 Évaluation des risques alimentaires

Les évaluations de toxicité aiguë et chronique par le régime alimentaire (risques non cancérogènes) ont été réalisées à l'aide du logiciel « Dietary Exposure Evaluation Model – Food Commodity Intake Database™ (DEEM-FCID™) », qui incorpore des données à jour sur la

consommation alimentaire provenant de l'enquête alimentaire « National Health et Nutritional Examination Survey, What We Eat in America (NHANES/ WWEIA) » pour les années 2005 à 2010, disponibles auprès du National Center for Health Statistics du CDC.

3.5.2.1 Résultats relatifs à l'exposition alimentaire chronique et caractérisation de cette exposition

Les critères suivants ont été appliqués à l'analyse de base des effets chroniques non cancérogènes de la fluméthrine : 100 % des ruches traitées, et les résidus de miel basés sur la LMR proposée pour le miel. L'ARLA estime que l'exposition chronique à la fluméthrine par la consommation d'aliments et d'eau potable représente moins de 1 % de la DJA pour l'ensemble de la population et tous les sous-groupes de la population.

3.5.2.2 Résultats relatifs à l'exposition alimentaire aiguë et caractérisation de cette exposition

Les hypothèses suivantes ont été appliquées à l'analyse de base des effets aigus de la fluméthrine : 100 % des ruches traitées et des résidus de miel basés sur la LMR proposée pour le miel. L'évaluation de base de l'exposition aiguë par voie alimentaire (aliments seulement) pour tous les produits homologués à base de fluméthrine est estimée à < 0,1 % de la DARf pour la population générale et tous les sous-groupes de population (95^{e} centile, analyse déterministe).

3.5.3 Limites maximales de résidus

Tableau 3.5.3.1. Limites maximales de résidus proposées

Produit	LMR proposée (ppm)
Miel	0,003

Pour de plus amples renseignements sur la situation internationale en ce qui concerne les LMR et sur les conséquences commerciales de ces limites, veuillez consulter l'annexe II.

La méthode d'analyse, les données tirées des essais sur les ruches et les estimations du risque aigu et chronique par voie alimentaire sont présentées aux tableaux 1, 5 et 6 de l'annexe I.

4.0 Effets sur l'environnement

Le profil d'emploi proposé, c'est-à-dire l'utilisation comme bandelette pesticide pour ruche d'abeilles, ne devrait pas se traduire par une concentration de cette substance dans l'environnement.

4.1 Bandelettes pesticides pour les abeilles

Les données limitées disponibles concernant la fluméthrine indiquaient que cette substance ne serait pas persistante dans l'environnement, s'il y avait exposition. Cependant, compte tenu du profil d'emploi, on ne prévoit aucune concentration dans l'environnement. Afin de faciliter

l'élimination appropriée des bandelettes et du matériau d'emballage utilisés, des mises en garde standard concernant l'élimination des produits ont été ajoutées aux étiquettes.

5.0 Valeur

Les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol ont de la valeur, car elles suppriment de 95 à 100 % des acariens varroa, le plus important parasite des ruches, et elles offrent aux utilisateurs une nouvelle matière active pour lutter contre ce parasite. Les acariens varroa constituent l'organisme nuisible parasite le plus important pour les abeilles domestiques et causent un préjudice économique grave à l'industrie apicole canadienne. Des infestations importantes d'acariens varroa dans une colonie de ruches peuvent causer la perte des colonies infestées. Les acariens varroa sont une importante cause de perte de colonies d'abeilles au Canada, et sans moyen efficace pour supprimer ce ravageur, l'apiculture ne serait pas une activité économiquement viable dans de nombreuses régions du Canada.

Les données provenant de 12 essais au champ ont été présentées afin de corroborer l'allégation selon laquelle les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol supprimeront les acariens varroa dans les ruches d'abeilles domestiques. Le niveau de suppression des acariens possible avec les traitements à la fluméthrine était > 95 %. Les données provenant de 5 essais ont été présentées afin de démontrer la tolérance des abeilles domestiques aux applications de Bayvarol. En plus de ces cinq essais au champ, quatre des essais d'efficacité présentés comportaient également des observations concernant la tolérance, pour un total de 9 essais corroborant la tolérance des abeilles domestiques. L'application de bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol, conformément au mode d'emploi figurant sur les étiquettes, n'avait pas entraîné une augmentation de la mort des abeilles pendant l'été ou l'hiver suivant ni n'avait empêché le développement normal de la colonie, et on n'a pas constaté qu'elles avaient modifié le comportement des abeilles.

Les matières actives actuellement homologuées au Canada pour la suppression des acariens varroa comprennent l'acide formique, l'acide oxalique, le fluvalinate-tau, l'amitraze, le coumaphos et le thymol. Il est connu que les acariens varroa acquièrent rapidement une résistance aux produits antiparasitaires classiques. La fluméthrine et le fluvalinate-tau sont des insecticides du groupe 3A. Le fluvalinate-tau est homologué pour la suppression des acariens varroa depuis 1993, et la résistance à ce produit est devenue généralisée dans tout le Canada vers 2002. En raison de la résistance généralisée de la population canadienne d'acariens varroa au fluvalinate-tau, il est probable qu'il existe une résistance croisée à la fluméthrine, ce qui limitera la performance et l'utilité des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol. Malgré la résistance généralisée des acariens au fluvalinate-tau, la résistance à cette matière active semble régresser lorsqu'elle n'est pas appliquée pendant plusieurs années. On a signalé que cette régression est temporaire, car après une ou deux autres applications réussies, la résistance à cette substance est à nouveau un problème. Par conséquent, il est possible que malgré la probabilité d'une résistance croisée au fluvalinate-tau, la fluméthrine puisse être utilisée avec succès dans les régions où il y a des populations d'acariens varroa résistantes aux pyréthrinoïdes lorsqu'elle est utilisée en rotation avec des insecticides qui ne font pas partie du groupe 3A.

5.1 Utilisations appuyées

Les données présentées soutiennent l'utilisation des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol pour supprimer les acariens varroa dans les ruches d'abeilles domestiques, lorsque quatre bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol sont utilisées par chambre de couvain pour les colonies standard, et deux bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol par colonie de noyaux, pendant 6 semaines (42 jours).

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La *Politique de gestion des substances toxiques* est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Dans le cadre de l'examen, la fluméthrine et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03[5] de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- La fluméthrine ne répond pas aux critères d'exposition et n'est pas toxique au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. Par conséquent, elle ne répond pas aux critères de la PGST.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[6] Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[7] de

---

5 DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques.*

6 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1611 à 1613. Partie 1 – Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 – Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 – Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

7 NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des*

l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02[8], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- La fluméthrine de qualité technique et la préparation commerciale en bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol ne contiennent aucun produit de préparation ni contaminant préoccupant pour la santé ou l'environnement, indiqués dans la *Gazette du Canada.*
- L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la Directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques sur la fluméthrine est jugée adéquate pour caractériser la majorité des effets toxiques découlant de l'exposition au produit. Des études de la toxicité chronique sur des animaux de laboratoire ont révélé que cette substance ciblait principalement le système nerveux. On a observé des lésions cutanées après l'exposition par voie orale à la fluméthrine, et elles étaient probablement causées par un toilettage accru, ainsi que par des morsures et le grattage de la peau en raison d'une paresthésie subséquente à l'absorption systémique de fluméthrine par le tractus gastrointestinal, et sa répartition subséquente vers la peau. La fluméthrine a démontré un potentiel d'interaction avec le système immunitaire. Aucun signe de cancérogénicité n'a été noté chez le rat et la souris après exposition à long terme. La fluméthrine n'entraîne aucun dommage pour le matériel génétique. On a observé des malformations et de la mortalité chez les jeunes, bien qu'à des doses qui étaient toxiques pour les mères. Une certaine préoccupation subsiste quant à la sensibilité accrue des jeunes exposés aux pyréthrinoïdes, comme la fluméthrine. L'évaluation des risques confère une protection contre les effets toxiques mentionnés précédemment, en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Les apiculteurs qui placent, enlèvent et éliminent les bandelettes pesticides pour abeilles ne devraient pas être exposés à des concentrations de fluméthrine pouvant causer des risques inacceptables lorsque les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol sont utilisées conformément aux mises en garde et au mode d'emploi figurant sur les étiquettes. L'équipement de protection individuelle recommandé sur l'étiquette protège adéquatement les apiculteurs. De plus, le public ne devrait pas être exposé, car ce sont uniquement les apiculteurs qui manipulent ce produit.

---

questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires.

[8] DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

Le résidu, aux fins d'application de la loi et d'évaluation des risques, est défini comme étant la fluméthrine présente dans le miel. L'utilisation proposée de la fluméthrine dans les ruches ne donne lieu à aucune exposition chronique ni à aucune exposition aiguë par le régime alimentaire (aliments seulement) représentant un risque préoccupant pour la santé de quelque segment de la population que ce soit, qu'il s'agisse des nourrissons, des enfants, des adultes ou des personnes âgées. L'ARLA recommande que la LMR à la LQ soit spécifiée pour les résidus de fluméthrine.

Produit	LMR proposée (ppm)
Miel	0,003

7.2 Risque environnemental

Le profil d'emploi proposé, c'est-à-dire l'utilisation comme bandelette pesticide pour les ruches d'abeilles, ne devrait pas se traduire par une concentration de cette substance dans l'environnement.

7.3 Valeur

Les bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol ont de la valeur, car elles suppriment de 95 à 100 % des acariens varroa, le plus important parasite des ruches, et elles offrent aux utilisateurs une nouvelle matière active pour lutter contre ce parasite. L'application des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol, conformément au mode d'emploi figurant sur les étiquettes, n'a pas causé une augmentation de la mortalité des abeilles ni entravé le développement normal des colonies ou le comportement des abeilles. Les données présentées soutiennent l'utilisation des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol pour supprimer les acariens varroa dans les ruches d'abeilles domestiques, à raison d'une application de quatre bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol par chambre de couvain pour les colonies standard, et de deux bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol par colonie de noyaux, pour un traitement de 6 semaines (42 jours).

8.0 Projet de décision d'homologation

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, propose l'homologation complète, aux fins de vente et d'utilisation, de l'insecticide technique fluméthrine et des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol, contenant la matière active de qualité technique fluméthrine, pour supprimer les acariens varroa dans les ruches d'abeilles domestiques.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Liste des abréviations

µg	microgramme
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ASC	aire sous la courbe
CAS	Chemical Abstracts Service
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)
CIM	cote d'irritation maximale
CL_{50}	concentration létale pour 50 % de la population soumise à l'essai
cm	centimètre
CMENO	concentration minimale entraînant un effet nocif observé
CMM	cote moyenne maximale après 24, 48 et 72 heures
CPLHP	chromatographie en phase liquide à haute performance
CS	choréoathétose et salivation
CSENO	concentration sans effet nocif observé
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAL_{50}	dose d'application létale pour 50 % des sujets à l'étude
DARf	dose aiguë de référence
DEVGR	Direction de l'évaluation de la valeur et de la gestion des réévaluations
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale pour 50 % de la population soumise à l'essai
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DR_{50}	concentration produisant une dépression respiratoire de 50 %
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
ET	écart-type
F1	première génération
F2	deuxième génération
fc	consommation alimentaire
FG	facteur global d'évaluation
g	gramme
ha	hectare
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)
j	jour
JG	JG
JL	jour de lactation
JPN	jour postnatal
K_{co}	coefficient de partage carbone organique-eau
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol-eau
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m.a.	matière active

MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
mg	gramme
mL	millilitre
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
MPFET	moyenne la plus faible des essais sur le terrain
NADP	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NHANES/WWEIA	National Health and Nutritional Examination Survey/What We Eat in America (États-Unis)
NZB	néo-zélandais blanc
°C	degré centigrade
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OPPTS	Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (États-Unis)
P	génération des parents
p.c.	poids corporel
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
p*K*a	constante de dissociation
ppb	parties par milliard
ppm	parties par million
prise de p.c.	prise de poids corporel
s.o.	sans objet
SM	spectrométrie de masse
SM/SM	spectrométrie de masse en tandem
UDP-GT	uridine diphosphate-glucuronosyltransférase
UV	ultraviolet

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus

Matrice	Méthode	Substance à analyser	Type de méthode	LQ	Référence
Miel	RA 654/93	Fluméthrine	Obtention de données : CPLHP-UV	0,003 ppm	ARLA nos 2282587; 2282588
Miel	01462	Fluméthrine	Application de la loi : CPLHP-SM/SM	0,003 ppm	ARLA n° 2592833

Tableau 2 Profil de toxicité des bandelettes pesticides pour abeilles Bayvarol

Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules.

Type d'étude / Animal / ARLA	Résultats de l'étude
Aiguë, voie orale Rat (Wistar) ARLA 2282577	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Toxicité faible Aucun signe clinique de toxicité.
Aiguë, voie cutanée Rat (Wistar) ARLA 2282579	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible Aucun signe clinique de toxicité. Formation de croûte observée sur l'endroit d'application chez quatre rats.
Aiguë, par inhalation Demande d'exemption ARLA 2282580	Demande d'exemption accordée. La possibilité d'une exposition importante par inhalation est faible, car la matière active a une pression de vapeur très faible et est imprégnée sur un support en plastique. Par conséquent, on juge que le produit ne présente pas de danger aigu par inhalation.
Irritation oculaire Demande d'exemption ARLA 2282580	Demande d'exemption accordée. La conception du produit fait en sorte qu'il n'y a pas d'exposition oculaire. Par conséquent, on juge que le produit ne présente pas de danger d'irritation oculaire.
Irritation cutanée Demande d'exemption ARLA 2282580	Demande d'exemption accordée. La matière active est imprégnée sur des bandelettes en polyéthylène inerte, et le potentiel d'irritation cutanée due à la préparation commerciale n'est pas supérieur à celui de la matière active seule, qui n'était pas irritante pour la peau du lapin. Par conséquent, on juge que le produit n'est pas irritant pour la peau.
Sensibilisation cutanée Demande d'exemption ARLA 2282580	Demande d'exemption accordée. La matière active est imprégnée sur des bandelettes en polyéthylène inerte, et le potentiel d'irritation cutanée due à la préparation commerciale n'est pas supérieur à celui de la matière active seule, qui ne présentait pas de sensibilisation cutanée. Par conséquent, on juge que le produit n'est pas irritant pour la peau.

Tableau 3 Profil de toxicité du produit technique fluméthrine et du métabolite acide fluméthrine

Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes correspondent aux effets sur le poids absolu des organes et sur le poids relatif des organes par rapport au poids corporel. Les effets observés à des doses supérieures à la DMENO ne sont pas indiqués dans le tableau pour la plupart des études, cela par souci de concision.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Aiguë, voie orale Rat (Wistar) ARLA 2282259	Ancien lot (pureté de 87,9 %; ratio isomérique inconnu) DL_{50} (mâles) > 100 mg/kg p.c. DL_{50} (femelles) > 100 mg/kg p.c. Toxicité élevée Les signes cliniques comprenaient : horripilation, respiration laborieuse, réactivité moindre, mauvais réflexes, état spasmodique, démarche spasmodique, salivation accrue et/ou rougeâtre, fente palpébrale rétrécie, encroûtement rougeâtre du museau et/ou du rebord de l'orbite et matières fécales molles. Nouveau lot (pureté de 95,1 %; 53 % d'isomère trans-Z1 et 43 % d'isomère trans-Z2) DL_{50} (mâles) >100 mg/kg p.c. DL_{50} (femelles) = 100 mg/kg p.c. Toxicité élevée Les signes cliniques comprenaient : horripilation, respiration laborieuse, bruits respiratoires, dyspnée, réactivité moindre, état spasmodique, démarche spasmodique, salivation accrue et/ou rougeâtre, fente palpébrale rétrécie, encroûtement rougeâtre du museau et matières fécales molles.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Aiguë, voie orale Rat (Wistar) ARLA 2282260	<u>Isomère trans-Z1</u> DL_{50} (mâles) > 5 000 mg/kg p.c. DL_{50} (femelles) > 500 mg/kg p.c. Toxicité modérée Les signes cliniques comprenaient : diarrhée, démarche non coordonnée, mouvements de creusement, mouvement de lissage et réactivité moindre. <u>Isomère trans-Z2</u> DL_{50} (mâles) = 10 à 50 mg/kg p.c. DL_{50} (femelles) = 10 à 50 mg/kg p.c. Toxicité élevée Les signes cliniques comprenaient : mobilité et réactivité réduites, démarche spasmodique et non coordonnée, fente palpébrale rétrécie, horripilation, queue dressée, décubitus sternal, respiration laborieuse, dyspnée, bruits respiratoires, salivation accrue, mouvements de creusement temporaire, mastication et convulsions.
Aiguë, voie orale Rat (Sprague Dawley) ARLA 2282258	DL_{50} (femelles) = 175 mg/kg p.c. Toxicité élevée Les signes cliniques comprenaient : salivation, horripilation, activité réduite, polyurie, encroûtement et/ou gonflement autour des yeux, diarrhée, posture voûtée et croûtes sur la poitrine et l'abdomen.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Aiguë, voie cutanée Rat (Wistar) ARLA 2282261	Ancien lot (pureté de 87,9 %; ratio isomérique inconnu) DL_{50} (mâles) > 2 000 mg/kg p.c. DL_{50} (femelles) > 2 000 mg/kg p.c. Toxicité faible Les signes cliniques comprenaient : horripilation, mobilité réduite, réactivité réduite, mauvais réflexes, démarche spasmodique, respiration laborieuse, salivation accrue, fente palpébrale rétrécie, mouvements saccadés transitoires, comportements de creusement transitoires et museau rougeâtre. Nouveau lot (pureté de 95,1 %; 53 % d'isomère trans-Z1 et 43 % d'isomère trans-Z2) DL_{50} (mâles) > 2 000 mg/kg p.c. DL_{50} (femelles) > 2 000 mg/kg p.c. Toxicité faible Les signes cliniques comprenaient : horripilation, mobilité réduite, réactivité réduite, mauvais réflexes, démarche spasmodique, respiration laborieuse, salivation accrue, fente palpébrale rétrécie, mouvements saccadés transitoires, comportements de creusement transitoires, museau rougeâtre et encroûtement rougeâtre sur le rebord de l'orbite.
Aiguë, voie cutanée Rat (Sprague Dawley) ARLA 2282266	DL_{50} (mâles) = 1 998 mg/kg p.c. DL_{50} (femelles) = 1 436 mg/kg p.c. Toxicité légère Les signes cliniques comprenaient : polyurie, salivation, activité réduite, horripilation, tremblements du corps, sensibilité au toucher et au son, posture voûtée, écoulement nasal rouge, diarrhée, émaciation, décubitus latéral, fourrure tachée, taches autour des yeux et yeux croûtés.
Aiguë, par inhalation Rat (Wistar) ARLA 2282270	CL_{50} (mâles) = 0,585 à 0,812 mg/L CL_{50} (femelles) = 0,277 à 0,585 mg/L CL_{50} (mâles et femelles) = 0,572 mg/L Toxicité modérée Les signes cliniques comprenaient : horripilation, bradypnée, dyspnée, comportement de respiration laborieuse, mobilité réduite, cyanose, tremblement, encroûtements rougeâtres du museau, lenteur, fourrure non toilettée, salivation, râles, démarche non coordonnée, écoulement séreux du nez, pâleur, prostration et émaciation. Certains animaux présentaient également une diminution de la force de préhension, un réflexe du redressement diminué et entravé, une réponse moindre aux stimuli auditifs et un tonus réduit.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Irritation oculaire Demande d'exemption ARLA 2282273	Demande d'exemption accordée. À une température de 20 °C, la fluméthrine se présente sous forme de solide résineux, semblable au verre, et pour évaluer le transfert de petites quantités de cette matière, on doit la chauffer à 60 à 70 °C pour obtenir un liquide visqueux. Il est donc impossible d'extraire avec précision un échantillon de 0,1 mL ou 100 mg pour le placer dans le sac conjonctival. Une expérience de meulage cryogénique a démontré que la fluméthrine peut être broyée en une poudre fine lorsqu'elle est gelée, mais elle reprend son état solide amorphe et semblable au verre dès qu'elle retourne à la température ambiante.
Irritation oculaire Lapin (néo-zélandais blanc) ARLA 2282274	CMM = 1,78 CIM = 3,33 (à 1 et 24 heures) Irritation minimale Étude complémentaire : La façon dont la matière d'essai a été appliquée (diluée dans de l'huile d'olive) n'est pas conforme aux exigences des lignes directrices.
Irritation cutanée Lapin (néo-zélandais blanc) ARLA 2282274	CMM = 0 CIM = 0 Non irritant Étude complémentaire : La façon dont la matière d'essai a été appliquée (diluée dans de l'huile d'olive) n'est pas conforme aux exigences des lignes directrices.
Irritation cutanée Lapin (néo-zélandais blanc) ARLA 2282275	CMM = 0 CIM = 1 (à 1 heure) Non irritant
Sensibilisation cutanée (maximisation) Cobaye (Dunkin Hartley) ARLA 2282276, 2282277	Résultat négatif
Voie orale, 90 jours (régime alimentaire) 45,6 % (BAY Vq 1950) (administré sous forme de mélange à 50 % avec excipient de silice) Rat (Wistar) ARLA 2300058	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, car l'étude a été jugée complémentaire. Effets à 1,8/2,1 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) : dermatite ulcéreuse, légère ↑ de l'aminotransférase de l'aspartate (semaine 4 seulement); ↓ poids absolu des ovaires (femelles).
Voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Rat (Wistar) ARLA 2282282	DSENO = 0,7/0,8 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 2,9/3,4 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) Effets à la DMENO : plaies sur l'épaule, ulcères sur la peau; respiration laborieuse, salivation accrue, ↓ consommation d'eau, ↑ poids des surrénales (femelles).

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Souris (CD-1) ARLA 2282283	DSENO = 0,9/1,4 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 1,9/2,5 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) Effets à la DMENO : lésions cutanées (rougeur), ↑ horripilation, ↑ consommation alimentaire (mâles); ↓ consommation alimentaire, lésions cutanées avec légère hyperkératose et acanthose près des lésions (1 animal) (femelles).
Voie orale, 90 jours (régime alimentaire) 45,3 % (BAY Vq 1950) (administré sous forme de mélange à 50 % avec excipient de silice) Chien (Beagle) ARLA 2300059	La DSENO n'a pas été établie, car les effets se produisaient jusqu'à la plus faible dose d'essai. DMENO = 2,3/2,8 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) Effets à la DMENO : vomissements, réactions cutanées localisées (amincissement, zones « mangées par les mites », pleurs, plaies encroûtées – surtout confinées aux membres, aux oreilles, à la queue, au cou et au dos, et observées surtout pendant la deuxième moitié de la période de traitement), ↑ sensibilité au soulèvement par la peau du cou.
Voie orale, 90 jours (régime alimentaire) 45,3 % (BAY Vq 1950) (administré sous forme de mélange à 50 % avec excipient de silice) Chien (Beagle) ARLA 2300062	DSENO = 1,0/1,1 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) (dose maximale d'essai) La DMENO n'a pas été établie, car aucun effet associé au traitement n'a été observé au cours de l'étude.
Voie cutanée, 14 jours (étude de détermination des doses) Rat (Wistar) ARLA 2282286	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, car l'étude a été jugée complémentaire. Effets à 30 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. semaine 1. Effets à 100 mg/kg p.c./j : museau sanglant, mobilité réduite, dos voûté, démarche non coordonnée, steppage, respiration laborieuse, salivation accrue, saignement sur le nez, paupières rétrécies (la plupart des signes s'étaient résorbés à la fin de l'étude), ↓ p.c. global.
Voie cutanée, 28 jours (étude de détermination des doses) Rat (Wistar) ARLA 2282287	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, car l'étude a été jugée complémentaire. Effets à 100 mg/kg p.c./j : museau sanglant, mobilité réduite, démarche non coordonnée, salivation accrue, ↓ p.c.; diarrhée (mâles); flancs enfoncés, steppage (femelles).
Voie cutanée, 90 jours Rat (Wistar) ARLA 2282285	DSENO = 10 mg/kg p.c./j DMENO = 30 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ p.c. et prise de p.c., ↑ consommation d'eau; steppage/démarche guindée, rougissement de la peau, atrophie du thymus (femelles).

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Inhalation, 28 jours Rat (Wistar) ARLA 2282288	CSENO = 0,00012 mg/L (0,03 mg/kg p.c./j) CMENO = 0,00133 mg/L (0,36 mg/kg p.c./j) Effets à la CMENO : hypothermie, horripilation, fourrure non toilettée, bradypnée, respiration laborieuse, écoulement/encroûtements rougeâtres des narines et de la zone périnasale; effets limites sur la durée de l'apnée, ↓ volume respiratoire, ↑ poids des surrénales (mâles); mobilité réduite, atonie, salivation, ↓ force de préhension, ↓ activité du cytochrome P450, ↓ protéine, ↓ albumine, ↓ cholestérol (femelles).
Oncogénicité, 18 mois (régime alimentaire) Souris (CD-1) ARLA 2282289	DSENO = 0,39/0,52 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 2,0/2,5 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) Effets à la DMENO : changements cutanés (décoloration, encroûtements, douleurs, oreilles ou peau manquantes et/ou oreilles déformées), pavillon d'oreille manquant, steppage, lésions cutanées (hyperplasie épidermique, inflammation, ulcères), hyperplasie lymphoïde dans les ganglions lymphatiques mandibulaires; mortalité, perte de fourrure, réduction de la taille des yeux, plaie sur les zones sans fourrure, rate élargie ou gonflée, plasmacytose des ganglions lymphatiques mandibulaires, hématopoïèse (ganglions lymphatiques mésentériques et tous les organes affectés), ↓ teneur en glycogène du foie, atrophie hépatique (mâles); hyperplasie glandulaire de l'estomac (femelles). Aucune preuve d'oncogénicité.
Étude combinée d'oncogénicité/toxicité chronique, deux ans (régime alimentaire) Rat (Wistar) ARLA 2282291	DSENO = 0,7 mg/kg p.c./j DMENO = 2 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : changements cutanés, perte de fourrure; vacuolisation du cortex surrénal (sacrifice au milieu de l'essai) (mâles). Aucune preuve d'oncogénicité.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Reproduction, deux générations (régime alimentaire) 45,6 % (BAY Vq 1950) (administré sous forme de mélange à 50 % avec excipient de silice) Rat (Wistar) ARLA 2282295	DSENO pour les parents = 0,23/0,28 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO pour les parents = 2,4/2,9 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) Effets à la DMENO pour les parents : plaies de la peau; ↓ prise de p.c. (P), ↓ consommation alimentaire pendant la période précopulatoire (P et F1) (mâles); ↓ consommation alimentaire pendant la gestation (P) et la lactation (P et F1) (femelles). DSENO pour la reproduction = 2,4/2,9 mg/kg p.c./j (dose maximale d'essai) La DMENO pour la reproduction n'a pas été établie, car aucun effet associé au traitement n'a été observé dans les paramètres évalués pour la reproduction. DSENO pour les descendants = 0,28 mg/kg p.c./j DMENO pour les descendants = 2,9 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO pour les descendants : posture resserrée/voûtée, pattes raides maintenues en position caudale, pectus carinatum [thorax en carène], ratons froids au toucher et gémissements plus fréquents (F1), ↓ p.c. pendant toute la période de lactation (F1 et F2), ↑ perte postnatale JPN 0-4 et 5-21 (F1 et F2). Plusieurs paramètres n'ont pas été évalués (p. ex., durée ou périodicité du cycle œstral; numération, motilité et morphologie des spermatozoïdes). Cependant, l'étude est jugée acceptable lorsque ses résultats sont utilisés conjointement avec ceux de la deuxième étude pour la reproduction sur deux générations, réalisée par gavage (ARLA 2282294). Critères d'effet graves (réduction du taux de survie des petits) en l'absence de toxicité maternelle dans cette étude (perte de descendants F2, alors que les seuls effets constatés chez les mères F1 étaient une réduction de la consommation alimentaire pendant la lactation).
Étude de détermination des doses pour la reproduction – voie orale, 28 jours (gavage) Rat (Wistar) ARLA 2282284	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, car l'étude a été jugée complémentaire. Effets à 5,0 mg/kg p.c./j : ↓ poids de la rate, ↓ poids du thymus (mâles).

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Étude de détermination des doses pour la reproduction – voie orale, 19 semaines (gavage) ARLA 2282297	Les valeurs DSENO et les DMENO n'ont pas été établies, car l'étude a été jugée complémentaire. Effets sur les parents à 3 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et prise de p.c. pendant la gestation (femelles). Effets sur la reproduction à 3 mg/kg p.c./j : ↓ poids à la naissance, ↓ taille de la portée à la naissance (valeur jugée équivoque). Effets sur les descendants à 3 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. des petits au JPN 4. <u>Toxicocinétique</u> À 0,08 mg/kg p.c./j, la fluméthrine n'avait pas été détectée dans le plasma. Aux doses plus élevées, les concentrations maximales de fluméthrine dans le plasma ont été mesurées 2 ou 4 heures après l'administration de la dose. Une augmentation nette des concentrations dans le plasma, en fonction de la dose, a été constatée entre 0,4 et 2 mg/kg p.c./j. Une augmentation similaire n'a pas été constatée dans la plage de doses de 3 à 5 mg/kg p.c./j.
Étude du transfert par la lactation (gavage) Rat (Wistar) Résumé présenté dans ARLA 2550258	Les valeurs DSENO et les DMENO n'ont pas été établies, car l'étude a été jugée complémentaire. Effets sur les mères à 2 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. pendant la gestation et la lactation, ↓ prise de p.c. pendant la gestation, larmoiement (pendant la gestation), taches nasales (pendant la gestation et la lactation), salivation (pendant la gestation et la lactation) et taches orales (pendant la gestation et la lactation). Effets sur les mères à 4 mg/kg p.c./j : le groupe a été sacrifié au JG 16, en raison d'une toxicité excessive, y compris des signes cliniques (posture voûtée, ataxie, ↓ activité, salivation, larmoiement et taches lacrymales, nasales et périanales) et ↓ marquée de p.c. et de la consommation alimentaire; un animal a été euthanasié, étant moribond, au JG 10. Effets sur la reproduction à 2 mg/kg p.c./j : ↓ poids à la naissance. Effets sur les descendants à 2 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. JPN 4-21. La fluméthrine a été détectée chez les petits au JPN 11, ce qui confirme que les petits ont été exposés à la fluméthrine pendant la lactation.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Reproduction, deux générations (gavage) Rat (Wistar) ARLA 2282294 ARLA 2282312	DSENO pour les parents = 1 mg/kg p.c./j DMENO pour les parents = 3 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO pour les parents : ↓ p.c. et prise de p.c. avant la période d'accouplement (P et F1) (mâles); perte de fourrure (P), ↓ p.c. avant la période d'accouplement (F1), ↓ p.c. JG 0-20 (F1), ↓ prise de p.c. JG 0-20 (P et F1), ↓ p.c. JL 0-21 (F1), ↓ prise de p.c. JL 0-4 (P et F1), ↑ prise de p.c. JL 0-20 (P), ↓ consommation alimentaire JL 0-7 (P), ↓ consommation alimentaire JL 0-4 F1 (femelles). DSENO pour la reproduction = 0,5 mg/kg p.c./j DMENO pour la reproduction = 1 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO pour la reproduction : ↓ poids à la naissance (F1). Effets à la dose supérieure suivante, soit 3 mg/kg p.c./j : mort des petits JPN 0 (F1 et F2), ↓ poids à la naissance (F2). DSENO pour les descendants = 0,5 mg/kg p.c./j DMENO pour les descendants = 1 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO pour les descendants : ↓ p.c. JPN 4-7 (F1), ↓ prise de p.c. JPN 0-4 (F1). Effets à la dose supérieure suivante, soit 3 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. à partir du JPN 4 (F1 et F2), ↓ prise de p.c. JPN 0-7 (F1 et F2), mort des petits JPN 1-4 (F1 et F2), ↓ taille moyenne de la portée JPN 4 (F1 et F2), ↓ nombre de petits ayant survécu au JPN 4 (F1 et F2), absence de lait dans l'estomac (F1), apparence émaciée (F1); ↑ distance anogénitale (F2) (mâles). Signe de sensibilité accrue des jeunes. <u>Toxicocinétique</u> La concentration de fluméthrine dans le plasma prélevé chez les rats de la génération P pendant la phase précédant l'accouplement suivait une réponse manifeste en fonction de la dose. Cependant, l'augmentation entre 1 mg/kg p.c./j et 3 mg/kg p.c./j n'était pas proportionnelle à la dose. Les concentrations de fluméthrine dans le plasma ont atteint une valeur maximale 4 heures après l'administration de la dose et étaient inférieures à la limite de quantification 24 heures après l'administration de la dose. La concentration de fluméthrine dans le plasma des mâles était beaucoup plus grande que pour les femelles.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité pour le développement (gavage) Rat (Wistar) ARLA 2282299	DSENO maternelle = 0,75 mg/kg p.c./j DMENO maternelle = 2 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO maternelle : salivation, ↓ p.c. corrigé, ↓ prise de p.c. JG 6-19, ↓ prise de p.c. JG 0-20, ↓ prise de p.c. corrigée JG 0-20, ↓ consommation alimentaire. DSENO pour le développement = 2 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 5 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO pour le développement : ↓ poids du fœtus, ↑ nombre de fœtus malformés, légère↑ du nombre de microphtalmies fœtales, ↑ nombre d'ossifications retardées des phalanges, des métacarpes, des métatarses, des vertèbres (arches et/ou corps), des sternèbres, des os crâniaux, ↑ nombre de fœtus avec côtes ondulées. Critère d'effet grave (malformations) en présence de toxicité maternelle.
Toxicité pour le développement (gavage) Lapin (himalayen) ARLA 2282300	DSENO maternelle = 0,5 mg/kg p.c./j DMENO maternelle = 1,5 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO maternelle : ↑ nombre de cas de gonflement des membres (résultat jugé équivoque). DSENO pour le développement = 0,5 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 1,5 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO pour le développement : ↑ nombre de sternèbres fusionnées (résultat jugé équivoque). Effets sur le développement en présence de toxicité maternelle.
Immunotoxicité, 28 jours (régime alimentaire) Rat (Wistar) ARLA 2282322, 2538481, 2538482	DSENO = 3,0/3,5 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) DMENO = 12 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ prise de p.c., ↓ consommation alimentaire, signes cliniques près de la fin de l'étude (blessure à la tête et/ou à l'épaule chez 1 rat/sexe, museau sanglant et steppage chez 1 femelle); ↓ p.c., ↓ nombre de cellules de la rate, ↑ immunoglobine A (mâles); perte de p.c., ↑ activité spécifique des cellules formatrices de plaques, ↑ immunoglobine M (femelles). Signe de perturbation/dysfonctionnement de la réponse immunologique.
Neurotoxicité aiguë, voie orale (gavage) Rat (Wistar) ARLA 2282318	DSENO (mâles) = 0,5 mg/kg p.c. DMENO (mâles) = 1 mg/kg p.c. Effets à la DMENO pour les mâles : ↓ activité motrice et locomotrice le jour de l'administration de la dose (mâles). DSENO (femelles) = 1 mg/kg p.c. DMENO (femelles) = 5 mg/kg p.c. Effets à la DMENO pour les femelles : taches d'urine; ↓ activité motrice et locomotrice le jour de l'administration de la dose (femelles).

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Neurotoxicité, voie orale, 90 jours (gavage) Rat (Wistar) ARLA 2282320	DSENO = 1 mg/kg p.c./j DMENO = 2,5 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : taches d'urine, ↓ activité motrice et locomotrice à la semaine 2; ↓ p.c., ↓ prise de p.c., ↓ consommation alimentaire (mâles); taches orales rouges (femelles).
Neurotoxicité, développement (gavage) Rat (Wistar) ARLA 2282321	DSENO maternelle = 1 mg/kg p.c./j DMENO maternelle = 2 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ prise de p.c. (JG 0-20), ↓ consommation alimentaire (JG 13-20). DSENO pour le développement = 1 mg/kg p.c./j DMENO pour le développement = 2 mg/kg p.c./j Effets à la DMENO : ↓ p.c. (JPN 11-21), ↓ prise de p.c. (JPN 0-21); ↓ p.c. (JPN 28-70), ↓ p.c. perfusé et non perfusé terminal (mâles); ↑ activité motrice aux JPN 13 et 17, ↑ activité locomotrice au JPN 17, ↓ p.c. perfusé au JPN 21 (femelles). Aucune preuve de sensibilité accrue chez les jeunes.
Mutation inverse bactérienne *S. typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 ARLA 2282301	Résultat négatif. Essai réalisé jusqu'à la concentration limite.
Mutation inverse bactérienne *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 ARLA 2282303	Résultat négatif. Essai réalisé jusqu'à la concentration limite.
Essai *in vitro* de mutation sur des cellules de mammifères Cellules pulmonaires V79 du hamster chinois ARLA 2282306	Résultat négatif. Essai réalisé jusqu'à la limite de solubilité.
Essai *in vitro* de mutation sur des cellules de mammifères Cellules pulmonaires V79 du hamster chinois ARLA 2282307	Résultat négatif. Essai réalisé jusqu'à la limite de solubilité.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Essai *in vitro* d'aberration chromosomique Cellules pulmonaires V79 du hamster chinois ARLA 2282304	Résultat négatif. Essai réalisé jusqu'à la limite de solubilité.
Essai *in vitro* d'aberration chromosomique Cellules pulmonaires V79 du hamster chinois ARLA 2282305	Résultat négatif. Essai réalisé jusqu'à la limite de solubilité.
Synthèse non programmée de l'ADN *in vitro* Hépatocytes primaires du rat ARLA 2282310	Résultat négatif. Essai réalisé jusqu'aux concentrations cytotoxiques.
Essai du micronoyau *in vivo* (injection intrapéritonéale) Souris (NMRI) ARLA 2282309	Résultat négatif. Effets à 1 000 mg/kg p.c. : apathie, fourrure rugueuse, spasmes, respiration difficile, paupières collées et mort d'un animal.
Essai du micronoyau *in vivo* (injection intrapéritonéale) Souris (NMRI) ARLA 2282308	Résultat négatif. Effets à 125 mg/kg p.c. : apathie, fourrure rugueuse, perte de poids, spasmes, étirement périodique du corps, respiration difficile, diarrhée, température du corps réduite. Effets à 500 mg/kg p.c. : mort de deux animaux.
Essai *in vivo* d'aberration chromosomique / essai de micronoyau (application cutanée ou injection intrapéritonéale) Souris (Swiss Webster) ARLA 2563697	<u>Application cutanée</u> Effets à 5 000 mg/kg p.c. : ↓ indice mitotique à tous les moments, ↑ fréquence des brèches seulement aux sacrifices à 24 heures. Aucune induction de micronoyaux. <u>Injection intrapéritonéale unique</u> Effets à 694 mg/kg p.c. : ↓ indice mitotique. Effets à 2 083 mg/kg p.c. : ↑ fréquence des bris, ↑ fréquence d'érythrocytes polychromatiques micronucléés. <u>Injections intrapéritonéales multiples</u> Effets à 128 mg/kg p.c. : ↑ fréquence d'érythrocytes polychromatiques micronucléés, ↓ nombre d'érythrocytes polychromatiques. Aucune augmentation d'aberrations chromosomiques. L'étude a été jugée complémentaire, car il s'agissait d'une étude non exigée; l'étude indiquait que la pureté de la matière d'essai était de 60 %.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Inhalation, DR_{50} Rat (Wistar) ARLA 2282267	DR_{50} = 0,0194 mg/L La valeur DR_{50} était basée sur une diminution du débit-volume, plutôt que du taux respiratoire qui semblait moins sensible, par rapport au débit-volume. L'étude a été jugée complémentaire, car il s'agissait d'une étude non exigée.
Inhalation, DR_{50} Souris (ICO:OF1) ARLA 2282271	DR_{50} = 0,048 mg/L La valeur DR_{50} était basée sur une diminution du débit-volume, plutôt que du taux respiratoire qui semblait moins sensible, par rapport au débit-volume. L'étude a été jugée complémentaire, car il s'agissait d'une étude non exigée.
Effets sur les enzymes qui métabolisent les médicaments hépatiques et sur la disposition antipyrine chez le rat (injection intrapéritonéale et/ou gavage) Rat (Wistar) ARLA 2563696	Les rats ont reçu soit six injections intrapéritonéales quotidiennes de 40 mg/kg p.c./j de fluméthrine; six injections intrapéritonéales quotidiennes de 40 mg/kg p.c./j de fluméthrine, suivies d'une dose unique par voie orale de 20 mg/kg p.c. d'antipyrine; ou une dose unique par voie orale de 20 mg/kg p.c. d'antipyrine suivie de six injections intrapéritonéales quotidiennes de 40 mg/kg p.c./j de fluméthrine, suivies d'une autre dose unique par voie orale de 20 mg/kg p.c. d'antipyrine. Tous les rats traités à la fluméthrine présentaient des signes de salivation et de mouvements choréo-athétoïdes dans les 4 heures suivant l'administration de chaque dose, qui étaient résorbés dans les 24 heures suivant l'administration. L'administration prolongée de la dose n'avait pas augmenté la gravité ni la durée de ces effets. Aucun effet n'a été constaté sur le poids du foie ou la teneur en protéines microsomales du foie chez les rats traités à la fluméthrine. L'exposition à la fluméthrine a provoqué une ↓ de cytochrome P450, de NADPH-cytochrome c réductase, d'aniline hydroxylase, d'aminopyrine-N-déméthylase et d'UDP-GT. Il n'y a eu aucun effet sur le cytochrome b5. L'exposition à la fluméthrine a modifié la cinétique de l'antipyrine dans le plasma (élimination plus lente dans le plasma, ↑ AUC, ↑ temps moyen de résidence). La récupération dans l'urine de l'antipyrine, de la norantipyrine, de la 4-hydroxyantipyrine et de la 3-hydroxyméthylantipyrine représentait 90 % de la dose lorsque l'antipyrine était administrée avant le traitement à la fluméthrine, mais seulement 55 % lorsqu'il y avait eu uniquement un traitement à la fluméthrine. La formation des trois métabolites de l'antipyrine diminuait après l'administration de la fluméthrine, ce qui démontre que la fluméthrine diminue la métabolisation oxydative de l'antipyrine. L'étude a été jugée complémentaire, car il s'agissait d'une étude non exigée; l'étude n'indiquait pas la pureté de la matière d'essai.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Toxicocinétique Rat (Wistar) ARLA 2282315	Les rats ont reçu une dose unique par voie orale de 1 mg/kg p.c. (dose faible) ou de 5 mg/kg p.c. (dose élevée), des doses répétées par voie orale de 1 mg/kg p.c., ou une dose unique par voie intraduodénale de 1 mg/kg p.c. (rats avec une canule insérée dans le conduit biliaire) de fluméthrine marquée sur le cycle chlorophényl. Le taux d'absorption était d'environ 75 % de la DA après l'administration d'une dose unique faible par voie orale, compte tenu de la radioactivité présente dans l'urine, la bile et les tissus dans les rats avec une canule insérée dans le conduit biliaire. Les concentrations maximales dans le plasma, après l'administration d'une dose unique par voie orale ont été observées 8 heures après l'administration de la dose faible et de la dose élevée pour les mâles et 24 heures après l'administration de la dose faible pour les femelles. La concentration de radioactivité dans le plasma avait augmenté d'un facteur de 10 au cours des 7 jours de l'administration de la dose répétée par voie orale. L'élimination de la radioactivité était lente, les demi-vies d'élimination dans le plasma étant de 130 heures pour la dose unique faible pour les mâles et de 160 heures pour la dose unique élevée pour les mâles, et la dose unique faible pour les femelles. La demi-vie d'élimination dans le plasma, pendant la phase post-administration de la dose répétée, était de 155 heures. L'excrétion se faisait surtout par les matières fécales (≥ 77 % de la DA), et seulement 2 à 3 % de la DA avait été éliminé par l'urine. Chez les rats avec une canule insérée dans le conduit biliaire, 44 % de la DA avait été éliminé dans la bile et environ 20 % de la DA par les matières fécales. Une quantité minime de radioactivité avait été éliminée par l'air expiré. Dans le groupe d'animaux ayant reçu la dose répétée, l'excrétion de la radioactivité diminuait avec chaque dose successive, ce qui indiquait une accumulation de radioactivité dans les tissus. Au moment du sacrifice, 9 à 20 % de la DA était demeuré dans les tissus. Les concentrations maximales de radioactivité pour les régimes de dose ont été trouvées dans le plasma, les poumons, les érythrocytes, le cœur, la peau, le foie, les reins, les testicules, l'utérus et l'ovaire. Dans le cas des groupes ayant reçu une dose unique élevée et plusieurs doses faibles, le gras contenait également des concentrations élevées de résidus. Le volume de répartition dans des conditions de régime stationnaires variait de 25 % à 44 % du volume corporel, ce qui indique que la radioactivité s'était répartie lentement et de façon limitée depuis le plasma vers les compartiments périphériques. Les composés identifiés dans les matières fécales après l'administration d'une dose unique comprenaient le composé parent non modifié (~ 50 % de la DA pour les mâles; 25 % de la DA pour les femelles) et le produit de clivage de la liaison ester, l'acide fluméthrine (15-18 % de la DA pour les mâles; ~ 30 % de la DA pour les femelles).

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Toxicocinétique Rat (Sprague Dawley) ARLA 2550260	Les rats ont reçu une dose unique par voie orale de 1 mg/kg p.c. (dose faible) ou de 10 mg/kg p.c. (dose élevée), une dose unique par intraveineuse de 1 mg/kg p.c., ou une dose unique par voie intraduodénale de 1 mg/kg p.c., de fluméthrine marquée sur le cycle fluorophényl. Le taux d'absorption était d'environ 50 % de la DA après l'administration de la dose par voie orale. Les concentrations maximales dans le plasma après l'administration de la dose unique faible par voie orale ont été observées à environ 3 heures (2,5 à 3,3 heures) après l'administration des doses unique faible et élevée par voie orale. Le taux d'absorption semblait être proportionnel à la dose. Environ 37 % à 48 % de la DA étaient éliminés par l'urine, et de 40 % à 60 % de la DA l'était par les matières fécales après l'administration d'une dose unique par voie orale (doses faibles et élevées). Les courbes d'élimination portent à croire qu'elle était biphasique, par l'urine et par la bile. Deux heures après l'administration de la dose, les concentrations relatives maximales dans les tissus ont été observées dans le foie, le plasma et les glandes surrénales. Dix jours après l'administration de la dose, les concentrations relatives maximales dans les tissus ont été observées dans le gras rénal, la peau et le nerf sciatique. Moins de 1 % de la dose administrée de radioactivité a été détecté dans le corps entier 10 jours après l'administration de la dose. Cette étude a été jugée complémentaire, en raison des limites signalées.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Autoradiographie du corps entier Rat (Wistar) ARLA 2550259	Les rats ont reçu une dose unique par voie orale de 5 mg/kg p.c. de fluméthrine marquée sur le cycle chlorophényl. Après 1 heure : La concentration de radioactivité était maximale dans la lumière du tractus gastrointestinal, et dans le foie en second. De faibles quantités de radioactivité étaient détectables dans la rate, les reins, le cortex surrénal, les poumons, le cartilage, la moelle osseuse, la couche de gras sous-cutanée et certains tissus glandulaires de la région de la tête et de la gorge. Après 4 heures : Les concentrations de radioactivité étaient similaires à ce qui avait été constaté après 1 heure. Une concentration supérieure de la radioactivité a été constatée dans le sang et dans les tissus et les organes très perfusés (p. ex., les testicules). Une concentration accrue de radioactivité a également été constatée dans les intestins (ce qui indiquait le début d'une élimination par les matières fécales), et elle était encore présente dans l'estomac (ce qui indiquait un délai d'absorption). Le cortex rénal contenait plus de radioactivité que le canal médullaire rénal (ce qui indiquait qu'une plus grande quantité de radioactivité est transportée vers les reins, que ce qui peut être filtré, ou que la radioactivité est réabsorbée par les néphrons). La présence de radioactivité était également manifeste dans le cortex surrénal, les tissus fibreux (muscle, diaphragme), l'épiphyse (glande pinéale), l'hypophyse (glande pituitaire) et le cisterna chyli. Après 8 heures : Une radioactivité accrue a été constatée dans les gonades, le cartilage, les reins, les fibres du tissu connectif, la moelle osseuse, l'épiphyse, l'hypophyse et les autres tissus glandulaires. La radioactivité était également présente dans la fourrure. Après 24 heures : La radioactivité était encore présente dans les reins, le foie, le contenu du tractus gastrointestinal, le sang, la moelle osseuse, les tissus fibreux, l'épiphyse et l'hypophyse.
Voie orale, 90 jours (régime alimentaire), avec études pharmacocinétiques Bayticol P (93,1 %) et Bayticol P en granulés (51,4 %) Rat (Wistar) ARLA 2282313	Effets à ~ 4 mg/kg p.c./j : lésions cutanées (exsudation ou saignement) sur la tête et le cou (grattement excessif), perte de fourrure, horripilation. Effets à ~ 12 mg/kg p.c./j : sacrifice précoce (jour 70), en raison de lésions cutanées excessives; ↓ p.c. (mâles). Les concentrations de fluméthrine dans le plasma étaient comparables chez les rates qui avaient reçu du Bayticol P ou du Bayticol P en granulés par le régime alimentaire. L'étude ne présentait pas de données pour les rats mâles. Les résultats démontrent que la biodisponibilité du Bayticol P n'était pas différente de celle du Bayticol P en granulés. Cette étude a été jugée complémentaire, car il s'agissait d'une étude non exigée.

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Toxicocinétique Lapin (néo-zélandais blanc) ARLA 2563698	Les lapins ont reçu de la fluméthrine non marquée sous forme de dose unique par voie orale ou par intraveineuse de 10 mg/kg p.c. Les concentrations de fluméthrine dans le sang ont été déterminées par chromatographie en phase gazeuse. <u>Administration par voie orale</u> : Demi-vie d'absorption de 1,9 heure; demi-vies d'élimination (alpha et bêta) de 4,8 et 43 heures; temps moyen de résidence de 60 heures; concentration maximale dans le plasma de 0,54 µg/mL après 5,4 heures; aire sous la courbe (0-72 heures) de 16 mg/h/L. <u>Administration par intraveineuse</u> : Demi-vies d'élimination (alpha et bêta) de 0,18 et 34 heures; temps moyen de résidence de 48 heures; aire sous la courbe (0-72 heures) de 28 mg/h/L. La comparaison des résultats de l'administration par voie orale et par voie intraveineuse laisse croire que l'absorption de fluméthrine, à partir du tractus gastrointestinal, est incomplète et relativement faible, et que la biodisponibilité de la fluméthrine est d'environ 61 %. Les auteurs de l'étude ont conclu que la fluméthrine est un composé dont l'absorption n'est pas aussi rapide que celle des autres pesticides de la famille des pyréthrinoïdes comme la perméthrine, la deltaméthrine et la lambda-cyhalothrine; la demi-vie et le temps moyen de résidence sont supérieurs à ceux des autres pyréthrinoïdes.
Études réalisées avec l'acide fluméthrine, un métabolite de la fluméthrine	
Aiguë, voie orale – Acide fluméthrinique Rat (Wistar) ARLA 2590666	DL_{50} (femelles) > 10 mg/kg p.c. La classification de la toxicité aiguë n'a pu être établie, car les doses utilisées n'étaient pas suffisantes. Aucun signe clinique n'a été observé. On n'a pas relevé d'effets associés à la dose dans les résultats de l'essai sur plan incliné. Étude complémentaire
Aiguë, voie orale – Acide fluméthrinique Rat (Wistar) ARLA 2590663	DL_{50} (mâles) = 935 mg/kg p.c. DL_{50} (femelles) = 620 mg/kg p.c. Toxicité modérée Les signes cliniques comprenaient : poils ébouriffés, apathie, mobilité réduite, démarche chancelante, décubitus ventral, somnolence et respiration lente ou laborieuse. Étude complémentaire
Aiguë, voie cutanée – Acide fluméthrinique Rat (Wistar) ARLA 2590663	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité faible Les signes cliniques comprenaient : léthargie et activité motrice réduite. De petites lésions et une hyperhémie ont été observées à l'endroit d'application. Étude complémentaire

Type d'étude/Animal/ARLA	Résultats de l'étude
Aiguë, par inhalation – Acide fluméthrinique Rat (Wistar) ARLA 2590663	CL_{50} > 0,34 mg/L (concentration maximale possible) Toxicité modérée Aucun signe clinique n'a été observé. Étude complémentaire
Irritation oculaire – Acide fluméthrinique Lapin (NZB) ARLA 2590663	CMM (24, 48, 72 heures) = 2,22 CIM = 4,67 après 1 heure Irritation minimale Étude complémentaire
Irritation cutanée – Acide fluméthrinique Lapin (NZB) ARLA 2590663	Toutes les cotes étaient nulles (zéro). Non irritant Étude complémentaire
Mutation inverse bactérienne – Acide fluméthrinique *S. typhimurium* TA98 ARLA 2590664	Résultat négatif. Essai réalisé jusqu'aux concentrations cytotoxiques. Étude complémentaire
Voie orale, 28 jours (régime alimentaire) – Acide fluméthrinique Rat (Wistar) ARLA 2590668	DSENO = 27/28 mg/kg p.c./j (mâles/femelles) (dose maximale d'essai) La DMENO n'a pas été établie, car aucun effet nocif n'a été observé au cours de l'étude.

Tableau 4 Critères d'effet toxicologiques pour l'évaluation des risques de la fluméthrine pour la santé

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FG ou ME cible[1]
Exposition aiguë, régime alimentaire	Étude de neurotoxicité aiguë par voie orale chez le rat	DSENO = 0,5 mg/kg p.c. Activité motrice réduite chez les mâles	300
	DARf = 0,002 mg/kg p.c.		
Exposition chronique, régime alimentaire	Résultats combinés de deux études de toxicité pour la reproduction sur deux générations par voie orale (régime alimentaire et gavage) chez le rat	DSENO pour la reproduction et les descendants = 0,5 mg/kg p.c./j Poids à la naissance réduit et croissance des descendants entravée	300

	DJA = 0,002 mg/kg p.c./j		
Exposition par voie cutanée, court terme[2]	Résultats combinés de deux études de toxicité pour la reproduction sur deux générations par voie orale (régime alimentaire et gavage) chez le rat	DSENO pour la reproduction et les descendants = 0,5 mg/kg p.c./j Poids à la naissance réduit et croissance des descendants entravée	300
Cancer	Une évaluation des risques de cancer n'était pas requise		

[1] Le facteur global (FG) désigne la somme des facteurs d'incertitude et des facteurs prévus par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour les évaluations par le régime alimentaire; la marge d'exposition (ME) désigne une ME cible pour les évaluations de l'exposition en milieu professionnel.
[2] Comme une DSENO par voie orale a été sélectionnée, un facteur d'absorption cutanée a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à une autre.

Tableau 5 Résumé intégré de la chimie des résidus dans les aliments

STABILITÉ D'ENTREPOSAGE AU CONGÉLATEUR	**ARLA n° 2579337**
Matrice de miel : La stabilité à l'entreposage des résidus de fluméthrine a été démontrée dans le miel aux températures ambiantes (20 à 25 °C) pendant une période atteignant 9 mois.	
ESSAIS SUR DES RUCHES	**ARLA n^{os} 2282591, 2282592, 2282593, 2282594, 2282596, 2282597**
En tout, sept essais dans des ruches ont été réalisés en Allemagne et au Royaume-Uni. On a suspendu dans des ruches quatre bandelettes (3,6 mg m.a./bandelette) par chambre de couvain, pour une dose totale de 14,4 mg m.a./chambre de couvain, pour des traitements d'une durée de 6 à 21 semaines débutant à l'automne ou au printemps. Des échantillons de miel ont été prélevés pendant le traitement, ou jusqu'à 33 semaines après l'enlèvement des bandelettes. Dans un essai en Allemagne, la ruche a été traitée pendant deux années consécutives à raison de quatre bandelettes (3,6 mg m.a./bandelette) par chambre de couvain par année, pour un total de 14,4 mg m.a./chambre de couvain/année, pendant 6 semaines consécutives pour chaque traitement. Des échantillons de miel ont été prélevés 8 mois après le deuxième traitement.	

Produit	**Dose d'application totale (mg m.a./chambre de couvain)**	**DAAR (jours)**	**Concentration de résidus (ppm)**					
			n	**MPBET***	**MPEET***	**Médiane***	**Moyenne***	**E-T***
Fluméthrine								
Miel	14,4 × 1 an	s.o.	22	< 0,003	< 0,003	< 0,003	< 0,003	0
	14,4 × 2 années consécutives	s.o.	4	< 0,003	< 0,003	< 0,003	< 0,003	0

* Valeurs basées sur les moyennes pour chaque essai. MPBET = moyenne la plus basse des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain; ET = écart-type. Pour le calcul de la MPBET, de la MPEET, de la médiane, de la moyenne et de l'écart-type, on a supposé que les valeurs inférieures à la limite de quantification étaient égales à cette dernière.
n = nombre d'échantillons de miel indépendants. Dans certains essais, un échantillon était prélevé par colonie, tandis que dans d'autres essais, les échantillons étaient combinés, ce qui donnait un nombre d'échantillons de miel inférieur au nombre de colonies testées.

Tableau 6 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments – Études sur la métabolisation et évaluation des risques

AUTRES ÉTUDES		
MATRICE DE MIEL		
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI Miel		Fluméthrine
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES Miel		Fluméthrine
RÉSIDUS LIPOSOLUBLES		Oui
RISQUES ASSOCIÉS À L'EXPOSITION PAR VOIE ALIMENTAIRE SEULEMENT		
	POPULATION	**RISQUE ESTIMÉ % DE LA DOSE JOURNALIÈRE ADMISSIBLE (DJA)**
		Aliments seulement
Évaluation des risques autres que le cancer liés à l'exposition chronique de base par voie alimentaire **DJA = 0,002 mg/kg p.c./j**	**Tous les nourrissons de moins de 1 an**	< 1
	Enfants de 1 à 2 ans	< 1
	Enfants de 3 à 5 ans	< 1
	Enfants de 6 à 12 ans	< 1
	Jeunes de 13 à 19 ans	< 1
	Adultes de 20 à 49 ans	< 1
	Adultes de 50 à 99 ans	< 1
	Population totale	< 1
	POPULATION	**RISQUE ESTIMÉ % DE LA DOSE AIGUË DE RÉFÉRENCE (DARf)**
		Aliments seulement
Évaluation des risques liés à l'exposition aiguë de base par voie alimentaire, 95e centile (déterministe) **DARf (femmes de 13 à 49 ans) = 0,002 mg/kg p.c.**	**Tous les nourrissons de moins de 1 an**	< 1
	Enfants de 1 à 2 ans	< 1
	Enfants de 3 à 5 ans	< 1
	Enfants de 6 à 12 ans	< 1
	Jeunes de 13 à 19 ans	< 1
	Adultes de 20 à 49 ans	< 1
	Adultes de 50 à 99 ans	< 1
	Population totale	< 1

Tableau 7 Allégations relatives à l'utilisation, proposées par le demandeur et acceptées (pour l'étiquette)

Allégation proposée	Allégation d'utilisation soutenue par la DEVGR
Suppression des acariens varroa dans les colonies d'abeilles : suspendre 4 bandelettes par chambre de couvain. Pour les colonies noyaux, les jeunes colonies et les essaims nouvellement recueillis, suspendre 2 bandelettes. La durée du traitement est de 6 semaines. On ne doit pas utiliser les bandelettes pendant les périodes où la miellée est à son maximum.	Acceptée telle quelle.

Annexe II Renseignements supplémentaires concernant les limites maximales de résidus : situation internationale et répercussions commerciales

La fluméthrine est une nouvelle matière active qui est en cours d'homologation au Canada.

Le tableau 1 présente une comparaison des LMR proposées pour la fluméthrine au Canada avec les tolérances correspondantes fixées aux États-Unis et les LMR du Codex Alimentarius[9]. Les seuils de tolérance adoptés aux États-Unis sont publiés dans l'Electronic Code of Federal Regulations, 40 CFR Part 180, pour chaque pesticide. La liste des LMR établies pour le Codex Alimentarius est disponible sur le site Web Résidus de pesticides dans les aliments et les aliments pour animaux du Codex Alimentarius, par pesticide ou denrée alimentaire.

Tableau 1 Comparaison entre les LMR canadiennes, les seuils de tolérance américains et les LMR du Codex

Denrée	LMR du Canada États-Unis (ppm)	Tolérance aux États-Unis États-Unis (ppm)	LMR du Codex États-Unis (ppm)
Miel	0,003*	Aucun	Aucun

* LQ = 0,003 ppm.

Les LMR peuvent varier d'un pays à l'autre pour diverses raisons, notamment les différences entre les profils d'emploi des pesticides et entre les sites d'essai de culture au champ utilisés pour générer des données sur les propriétés chimiques des résidus. Dans le cas des denrées d'origine animale, les écarts entre les LMR peuvent être attribuables à des différences touchant les produits alimentaires et les pratiques employés dans l'alimentation du bétail.

En vertu de l'Accord de libre-échange nord-américain, le Canada, les États-Unis et le Mexique se sont engagés à éliminer le plus possible les différences entre les LMR d'un pays à l'autre. La concertation en ce domaine permettra d'assurer la protection normalisée de la santé humaine dans toute l'Amérique du Nord et de promouvoir le libre-échange de produits alimentaires salubres. D'ici à ce que le processus d'uniformisation soit achevé, la LMR canadienne précisée dans le présent document doit être respectée. La différence de LMR décrite ci-dessus ne devrait pas affecter les affaires ou la compétitivité internationale des entreprises canadiennes, ni nuire à quelque région du Canada que ce soit.

[9] La Commission Codex Alimentarius est un organisme international sous l'égide des Nations Unies chargé d'élaborer des normes internationales pour les aliments, dont des LMR.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

ARLA n°	Référence
2282251	2011, Flumethrin technical insecticide - Tier 2 summary of part 2 chemistry requirements for the registration of a technicalgrade of active ingredient (TGAI) or an integrated system product (ISP), DACO: 2.1,2.16 CBI
2282252	2009, Product chemistry of flumethrin technical, DACO: 2.11.1,2.11.2,2.11.3,2.11.4,2.12.1,2.13.1,2.13.2,2.13.3,2.13.4,2.2,2.3.1,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9 CBI
2282254	2009, Product chemistry of flumethrin technical, DACO: 2.14.1,2.14.10,2.14.11,2.14.12,2.14.13,2.14.14,2.14.15,2.14.2,2.14.3,2.14.6,2.14.7,2.14.8,2.14.9,2.3.1,8.2.1 CBI
2418958	2011, Flumethrin Product Chemistry - EPA DER, DACO: 2.12.1 CBI
2418959	2004, US EPA 40 CFR 158.175, DACO: 2.12.1
2418960	2005, AE 0172747 Determination of [CBI REMOVED] Validation of Method 2201-0225603-96, DACO: 2.13.1 CBI
2418961	2005, Validation of HPLC method 2201-0347301-05 Flimethrin AI, By-Products, HPLC method, DACO: 2.13.1 CBI
2418962	2014, Characterization of reference substances, DACO: 2.13.2 CBI
2437986	2014, Flumethrin Technical Insecticide Clarification response, DACO: 2.11.4,2.15 CBI
2282581	2011, Bayvarol strips - Dossier Part II, DACO: 3.1.2,3.1.3,3.1.4,3.2.1,3.2.2,3.2.3,3.3.1,3.4.1,3.5.1,3.5.10,3.5.11,3.5.12,3.5.13,3.5.2,3.5.3,3.5.4,3.5.5,3.5.6,3.5.7,3.5.8 CBI
2282582	2008, Bayvarol strips (Flumethrin) - Tabular formats - Appendix 1 to the pharmaceutical expert report, DACO: 3.2.1,3.7
2282583	2011, Bayvarol Bee-Hive Strips - Part 3 chemistry requirements for the registration of a manufacturing concentrate (MA) or an end use-product (EP), DACO: 3.7
2416090	2013, Bayvarol Strip Stability Data if the Drug Product, DACO: 3.5.10 CBI
2438069	2009, Flumethrin AI Stability data under accelerated test conditions of the active drug substance, DACO: 3.4.1 CBI

2.0 Santé humaine et animale

ARLA n°	Référence
2282585	1986, Liquid chromatographic method to determine the content of Bayvarol (FCR-1622) in honey and beeswax, DACO: 7.2.1
2282587	1993, Analytical method for the determination of Bayvarol (active ingredient flumethrin) in honey and wax, DACO: 7.2.1
2282588	1993, Method for determining the residue of flumethrin in bees honey and wax, DACO: 7.2.1
2592833	2015, Analytical method for the determination of flumethrin in bees honey and wax by LC-MS/MS, DACO: 7.2.1

ARLA n°	Référence
2579337	E. Korta, A. Bakkali, L. A. Berrueta, B. Gallo, F. Vicente, V. Kilchenmann, and S. Bogdanov, 2001, Study of Acaricide Stability in Honey. Characterization of Amitraz Degradation Products in Honey and Beeswax, J. Agric. Food Chem, DACO: 7.3
2282591	1990, Residues of flumethrin in honey following the use of Bayvarol strips during the winter, DACO: 7.5
2282592	1990, Residues of flumethrin in honey following the use of Bayvarol strips during the pre-winter storage period, DACO: 7.5
2282593	1994, Residues of flumethrin in honey after administration of Bayvarol strips to honeybee colonies in Great Britain, DACO: 7.5
2282594	1990, Residues of flumethrin in honey following the use of Bayvarol strips during in spring, DACO: 7.5
2282596	1990, Residues of flumethrin in honey following the use of Bayvarol strips during nectar flow period, DACO: 7.5
2282597	1994, Residues of flumethrin in honey after administration of Bayvarol strips to honeybee colonies in Germany, DACO: 7.5
2282602	2012, Bayvarol beehive pest control strips - Tier 2 summaries of part 5 occupational exposure, DACO: 5.1
2282604	2012, Occupational exposure assessment for Bayvarol Beehive Pest Control Strips, DACO: 5.2,5.3
2474507	2014, Determination of the exposure of beekeepers to Flumethrin (Bayvarol Strips) by hanging up strips into beehives, DACO: 5.11
2579447	2015, Extract of raw data and example calculation from study V14-001, DACO: 5.14
2579448	2010, Method for the LC-MS/MS determination of imidacloprid and flumethrin in cotton gloves, DACO: 5.14
2282258	2007, Acute oral toxicity (UDP) in rats (flumethrin technical), DACO: 4.2.1
2282259	1994, Bayticol P (c.n. flumethrin) - Study for acute oral toxicity in rats, DACO: 4.2.1
2282260	1997, trans-Z1- and trans-Z2 isomers of flumethrin (c.n. flumethrin) - Study for acute oral toxicity in rats, DACO: 4.2.1
2282261	1994, Bayticol P (c.n. flumethrin) - Study for acute dermal toxicity in rats, DACO: 4.2.2
2282266	2008, Acute dermal toxicity in rats (flumethrin technical), DACO: 4.2.2
2282267	1997, Bayticol P - Pilot study on the RD50-determination on rats, DACO: 4.2.3
2282270	1996, Flumethrin - Study on acute inhalation toxicity in rats according to OECD no. 403, DACO: 4.2.3
2282271	1997, Bayticol P - Pilot study on the RD50-determination on mice, DACO: 4.2.3
2282273	2010, Request for waiver from the requirement of primary eye irritation study - flumethrin technical, DACO: 4.2.4
2282274	1994, BAY Vq 1950 (c. n. : flumethrin) - Study for skin and eye irritation/corrosion in rabbits, DACO: 4.2.4,4.2.5
2282275	2007, Acute dermal irritation study in rabbits (flumethrin technical), DACO: 4.2.5
2282276	1994, Bayticol P - Investigations of skin sensitization in guinea pigs (Magnusson and Kligman maximization test), DACO: 4.2.6
2282277	1993, Verification of the Magnusson and Kligman maximization test in the DHPW guinea strain used in Bayer AG's toxicology department using 2-

ARLA n°	Référence
	mercaptobenzothiazole, DACO: 4.2.6
2282282	1995, Bayticol P - Investigations of subchronic toxicity in Wistar rats (feeding study over 15 weeks), DACO: 4.3.1
2282283	1998, Bayticol P - Report on two dose-range-finding studies in CD-1 mice (administration in the food over 3 months), DACO: 4.3.1
2282284	2006, Flumethrin (project: PNR 1395) - Exploratory subacute oral toxicity study in rats (pilot study for a two-generation study with a 4-weeks administration via gavage), DACO: 4.3.3
2282285	2008, Flumethrin - Subchronic toxicity study in Wistar rats (13 weeks dermal administration), DACO: 4.3.4
2282286	2007, Flumethrin active substance - Pilot toxicity study in Wistar rats (2 weeks dermal administration), DACO: 4.3.5
2282287	2007, Flumethrin (project PNR 1395) - Pilot toxicity study in Wistar rats (4 weeks dermal administration), DACO: 4.3.5
2282288	1997, Bayticol P (flumethrin) - Subacute inhalation toxicity in rats (exposure: 5 x 6 hr/week for 4 weeks), DACO: 4.3.7
2282289	1999, Bayticol P - Oncogenicity study in CD-1 mice - Dietary administration over 18 months, DACO: 4.4.2
2282291	1999, Bayticol P - Combined study on chronic toxicity and carcinogenicity in Wistar rats - Dietary administration over 2 years with dose-adjustment, DACO: 4.4.4
2282294	2008, Flumethrin - Two-generation reproduction study in wistar rats (administration by gavage), DACO: 4.5.1
2282295	1992, Bay Vq 1950 - Multiple generation study in rats (report part 1), DACO: 4.5.1
2282297	2006, Flumethrin (project: PNR 1395) - Exploratory subchronic oral toxicity study in rats (pilot study for a two-generation study with a 19-weeks administration via gavage), DACO: 4.5.1
2282299	1999, Bayticol P - Developmental toxicity study in rats after oral administration, DACO: 4.5.2
2282300	2009, Flumethrin - Developmental toxicity study in rabbits after oral administration, DACO: 4.5.3
2282301	2006, Flumethrin - Salmonella/microsome test plate incorporation and preincubation method, DACO: 4.5.4
2282303	1993, Flumethrin - Salmonella/microsome test special study, DACO: 4.5.4
2282304	1996, Flumethrin; in vitro mammalian chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells, DACO: 4.5.5
2282305	2007, Flumethrin (project: PNR 1395): In vitro chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells, DACO: 4.5.5
2282306	2007, Flumethrin - V79/HPRT-test in vitro for the detection of induced forward mutations, DACO: 4.5.5
2282307	1995, Flumethrin - Mutagenicity study for the detection of induced forward mutations in the V79-HPRT assay in vitro, DACO: 4.5.5
2282308	2007, Flumethrin - Micronucleus-test on the male mouse, DACO: 4.5.7
2282309	1995, Flumethrin - Micronucleus-test on the mouse, DACO: 4.5.7
2282310	1994, Flumethrin - Test on unscheduled DNA synthesis in rat liver primary cell cultures in vitro, DACO: 4.5.8
2282312	2007, Determination of flumethrin in rat plasma within the scope of the toxicological

ARLA n°	Référence
	study T9073333, DACO: 4.5.9
2282313	2000, Bayticol P and Bayticol P granulate (c.n.: flumethrin) - Study for subchronic oral toxicity in rats (13 week feeding study), DACO: 4.5.9
2282315	1992, [c)-phenyl-u-14c] flumethrin: investigation of the biokinetic behaviour and the metabolism in the rat, DACO: 4.5.9
2282318	2008, An acute oral neurotoxicity screening study with technical grade flumethrin in Wistar rats, DACO: 4.5.12
2282320	2008, A subchronic oral neurotoxicity screening study with technical grade flumethrin in Wistar rats, DACO: 4.5.13
2282321	2008, A developmental neurotoxicity study with technical grade flumethrin in Wistar rats, DACO: 4.5.14
2282322	2009, Flumethrin - Subacute oral immunotoxicity study in Wistar rats (4 weeks administration by diet), DACO: 4.8
2300058	1985, BAY Vq 1950 (BAY V1 6045p). Subchronic toxicological investigations in rats; feeding study over 13 weeks., DACO: 4.3.1
2300059	1984, BAY Vq 1950. Subchronic toxicity study in dogs with oral administration (13-week feeding study), DACO: 4.3.2
2300062	1985, BAY Vq 1950. Subchronic toxicity study in dogs with oral administration supplementary study (13-week feeding study), DACO: 4.3.2
2300063	2013, Flumethrin Technical Insecticide - Waiver for one-year dog study, DACO: 4.3.2
2538481	2009, Confirmation of the function of a plaque forming cell assay in rats with cyclophosphamide, DACO: 4.8
2538482	2009, Facscan analysis and Elisa with cyclophosphamide as positive control, DACO: 4.8
2550258	2015, 2013-1613 Flumethrin Technical Insecticide Clarification response letter, DACO: 4.8
2550259	1992, [Cl-Phenyl-U-14C] Flumethrin: Investigation on the Distribution of the Total Radioactivity in the Rat by Whole-Body Autoradiography, DACO: 4.8
2550260	1983, Pharmacokinetics in Rats, DACO: 4.8
2282577	1992, Bayvarol strips (flumethrin)- study of acute oral toxicity in rats, DACO: 4.6.1
2282579	1992, Bayvarol strips (flumethrin)- study of acute dermal toxicity in rats, DACO: 4.6.2
2282580	2012, Waiver request of acute toxicity studies for Bayvarol Beehive Pest Control Strips, DACO: 4.6.3,4.6.4,4.6.5,4.6.6
2590663	1985, Bayticol-P-Acids Occupational Toxicology Studies, DACO: 4.8
2590664	1984, Bayticol acid - Salmonella microsome test to check for point-mutagenic effects, DACO: 4.8
2590666	1995, Bayticol acid (Bayticolsaure) Study for the Acute Toxicity in Female Rats, DACO: 4.8
2590668	1995, Bayticol P-Saure. Investigations of Subacute Toxicity in Wistar Rats (Feeding Study over 4 Weeks), DACO: 4.8

3.0 Environnement

ARLA n°	Référence
2282325	2003, Bayticol P (flumethrin) – Hydrolysis in acidic, neutral and basic medium,

	DACO: 8.2.3.2
2282327	1999, The degradation of [14C]-flumethrin in soil under aerobic conditions, DACO: 8.2.3.4.2
2282328	2000, Adsorption/desorption of [14C]-flumethrin in soil, DACO: 8.2.4.2

4.0 Valeur

ARLA n°	Référence
2282552	2013, Bayvarol beehive pest control strip (flumethrin) for varroa mite control on honeybee, DACO: 10.1,10.2.1,10.2.2,10.2.3.1,10.2.3.3,10.3.1,10.3.2,10.5.1,10.5.2,10.5.3
2282554	1988, Report on the testing of Bayvarol strips for bees to control mite infestations, DACO: 10.2.3.3
2282555	1987, To optimise the arrangement of strips in the bee colony - Bayvarol strips, DACO: 10.2.3.3
2282556	1987, Optimisation of the arrangement and dosage of Bayvarol strips in colonies without brood cells, DACO: 10.2.3.3
2282558	1990, Field experiment to determine the efficacy of Bayvarol strips on Varroa mites in the bee colonies and to determine the effect of the medicament on colony development in the month following application, DACO: 10.2.3.3
2282559	1989, Efficacy of Bayvarol strips when used in autumn, DACO: 10.2.3.3
2282560	1985, To determine the therapeutic range of flumethrin when treating honeybee against mite infestation, DACO: 10.2.3.3
2282561	1988, Optimisation of the arrangement and dosage of Bayvarol strips in colonies containing brood cells, DACO: 10.2.3.3
2282562	1980, Efficacy of Bayvarol strips against bee mites when used in summer, DACO: 10.2.3.3
2282563	1988, Field study using Bayvarol strips with different active substance concentrations on commercial colonies and nuclei / artificial swarms, DACO: 10.2.3.3
2282564	1989, Field study- use of Bayvarol strips during the harvest period, DACO: 10.2.3.3
2282565	1986, Testing of the efficacy of strips containing different levels of active substance, DACO: 10.2.3.3
2282566	1987, long term investigations into the bee tolerability of Bayvarol strips, DACO: 10.3.2
2282570	1989, Field study- use of Bayvarol strips during the winter, DACO: 10.3.2
2282572	1989, Observations on the long-term effects of Bayvarol on colony development, DACO: 10.3.2
2282573	1986, Acute bee tolerance of strips with different concentrations of active substance, DACO: 10.3.2
2282574	1990, Testing of acute tolerability in bees, DACO: 10.3.2
2282607	Koeniger, N.; Fuchs, S., 1988, Control of *varroa jacobsoni* oud. in honeybee colonies containing sealed brood cells, Apidologie, DACO: 10.2.1

B. Renseignements additionnels pris en compte

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

ARLA n°	Référence
2483856	Molan_1992, DACO: 7.1
2483858	Tulloch, DACO: 7.1
2598248	1996, JMPR Evaluation on Flumethrin, DACO: 12.5
2598249	1986, Some Facts about Beeswax Extracted from Propolis, DACO: 12.5
2598250	1998, Committee for Veterinary Medicinal Products; Flumethrin; Summary Report (1), DACO: 12.5
2598254	2000, Committee for Veterinary Medicinal Products; Flumethrin (Extension to sheep); Summary Report (2), DACO: 12.5
2563696	Anadon, A., Martinez-Larranaga, M.R., Diaz, M.J., Bringas, P., Fernandez, M.C., Martinez, M.A., Fernandez-Cruz, M.L. (1995). Effects of Flumethrin on Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes and Antipyrine Disposition in Rats, Toxicology and Applied Pharmacology. DACO: 4.8
2563697	Nakano, E., Rabello-Gray, M.N., Pereira, C.A. (1996). Evaluation of the Genotoxic Potential of Flumethrin in Mouse Bone Marrow by Chromosomal Analysis and Micronucleus Test. Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis, 16:37-48. DACO: 4.5.8
2563698	Basci, Z. and Eraslan, G. (2015). Toxicokinetic of flumethrin in rabbits. Drug and Chemical Toxicology, 38(1):92-97. DACO: 4.5.9.
2007551	Kim, Kyu-Bong et al, 2009, Age, Dose, and Time-Dependency of Plasma and Tissue Distribution of Deltamethrin in Immature Rats - Toxicological Sciences, Volume 115, Number 2, Pages 354 to 368, DACO: 4.5.9
2394767	2010, Cyfluthrins Summary Document Registration Review: Initial Docket, United States Environmental Protection Agency, DACO 12.5.4
2632280	1996, Flumethrin (Pesticide residues in food: 1996 evaluations Part II Toxicological), Joint Meeting of Pesticide Residues, DACO 12.5.4

2.0 Valeur

Référence

Milani, N, 1995. The resistance of *Varroa jacobsoni* Oud to pyrethroids: a laboratory assay. Apidologie 26 (1995) 415-429

Milani, N, 1999. The resistance of *Varroa jacobsoni* Oud. to acaricides. Apidologie 30 (1999) 229-234

Thompson, H., R. Ball, M. Brown, and M. Bew, 2003. *Varroa destructor* resistance to pyrethroid treatments in the United Kingdom. Bulletin of Insectology 56 (1): 175-181, 2003